UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 99

DU TRAITEMENT HYPOPHYSAIRE DANS CERTAINS CAS DE DIABÈTES PANCRÉATIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 mars 1937

PAR

Henri-Léonard BOUCHERONDE

Né à SAINT-SULPICE-LAURIÈRE (Haute-Vienne), le 31 mai 1911.

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur .....
FABRE, agrégé ..... *Juges.*
WANGERMEZ, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1937

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1936-1937. — N° 99

DU TRAITEMENT HYPOPHYSAIRE

DANS CERTAINS CAS DE

DIABÈTES PANCRÉATIQUES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 17 mars 1937

PAR

Henri-Léonard BOUCHERONDE

Né à SAINT-SULPICE-LAURIÈRE (Haute-Vienne), le 31 mai 1911.

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président.*
AUBERTIN, professeur .....
FABRE, agrégé ..... *Juges.*
WANGERMEZ, agrégé.....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale	BÉGOUIN.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	DELAUNAY
Anatomie pathol. et microscopie clinique	SABRAZÈS.	Physique médicale et pharmaceutique	C. SIGALAS.
Anatomie	VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	DUPOUY.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	MASSÉ.
id.	DUFOUR.	id.	DARGET.
Physiologie	FABRE.	Obstétrique	RIVIÈRE.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	DE GRAILLY.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	FONTAN.	Physique médicale	WANGERMEZ.
id.	BROUSTET.	Chimie générale pharmacent. et toxicologie	VITTE.
id.	DERVILLÉE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Physiologie	FABRE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ
Médecine opératoire	PAPIN.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Accouchements	RIVIÈRE.	Urologie	DARGET.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Botanique	GIRARD.
Puériculture	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Pharmacie chimique	VITTE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie . . . . . MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE NOTRE GRAND-MERE

MARIE-LÉONARDE COUTY

A NOTRE GRAND-PERE

LÉONARD COUTY

Ancien Entrepreneur de travaux publics,
Officier d'Académie.

A NOTRE FIANCEE

En témoignage de notre bien vive affection.

A NOTRE MERE

Puisse-t-elle trouver ici l'expression de notre profond amour.

A NOTRE PERE

Nous lui exprimons là toute notre grande reconnaissance.

A Madame et Monsieur Raymond PERETTI

Chirurgien Dentiste de la Faculté de Médecine de Paris.

Qui surent diriger avec tant de bonté et de perspicacité nos premiers pas dans notre vie estudiantine. Nous leur témoignons notre grande affection et bien vive reconnaissance.

A Madame et Monsieur CAILLAUD

Nous leur adressons notre sincère affection et notre profonde gratitude.

A TOUS NOS ONCLES ET TANTES

A TOUS NOS COUSINS ET COUSINES

A TOUTE NOTRE FAMILLE

A TOUS NOS CAMARADES D'ETUDES

A TOUS NOS AMIS

A Monsieur René TINGAUD

Interne des Hôpitaux.

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE DE POITIERS

Monsieur le Docteur PERDOUX

Nous avons été externe dans son service, dont nous gardons un souvenir reconnaissant.

Monsieur le Docteur FERRU

Toujours si gentil pour nous. Nous lui témoignons notre vive gratitude.

Monsieur le Docteur BARNSBY

Monsieur le Docteur LE BLAYE

Monsieur le Docteur VINCENT

Monsieur le Docteur BREGEON

Monsieur le Docteur SAVIN

Monsieur le Docteur FUMEAU

A Monsieur le Docteur FOUCAULT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Professeur d'Anatomie,
Membre associé de l'Académie de Chirurgie.

Il nous suggéra le sujet de notre thèse et nous apporta avec bienveillance ses précieux conseils. Nous avons apprécié son enseignement clair de l'anatomie.

Puisse-t-il trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et profonde sympathie.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Docteur BEAUCHANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Professeur de Clinique médicale à l'Ecole de Médecine de Poitiers,
Médecin-Chef de l'Hôtel-Dieu.

Qui dirigea nos premiers pas en clinique médicale. Nous avons eu l'honneur d'être son interne, et d'apprécier son enseignement si utile. Il fut toujours pour nous le maître bienveillant et écouté. Puissions-nous lui renouveler ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES

DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

Monsieur le Professeur ANDERODIAS

Monsieur le Professeur SABRAZES

Monsieur le Professeur CRUCHET

Monsieur le Professeur ABADIE

Monsieur le Professeur PETGES

Monsieur le Professeur RECHOU

Monsieur le Docteur PHILIP

Monsieur le Professeur agrégé BEAUVIEUX

Monsieur le Professeur PAPIN

Monsieur le Professeur DUVERGEY

Monsieur le Professeur MAURIAC

Monsieur le Professeur DUPERIE

Monsieur le Professeur GUYOT

Monsieur le Professeur BEGOUIN

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur agrégé R. FABRE

Chargé du Cours complémentaire de Physiologie,
Médaille militaire,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter
de siéger dans notre jury.

A Monsieur le Professeur agrégé WANGERMEZ

Radiologiste des Hôpitaux,
Chef adjoint du Service de Radiothérapie et de Curiethérapie
au Centre anticancéreux.

Dont nous avons apprécié l'enseignement radiothérapique au cours de nos études.

A Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Médecine expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Qui a bien voulu nous éclairer de ses conseils si autorisés sur le sujet de notre thèse. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et notre admiration.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur JEANNENEY

Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre régional contre le cancer,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Après nous avoir facilité l'étude de la chirurgie par son enseignement clair et méthodique, il nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Il s'est toujours montré le Maître bienveillant et aimé des jeunes. Nous lui adressons notre grande reconnaissance et notre profonde admiration.

DU TRAITEMENT HYPOPHYSAIRE

DANS CERTAINS CAS DE

DIABÈTES PANCRÉATIQUES

INTRODUCTION

C'est sur les conseils de notre éminent Maître M. le Professeur Jeanneney et de notre ami M. le Docteur Foucault, professeur d'anatomie à l'Ecole de Médecine de Poitiers et chirurgien des hôpitaux, que nous avons essayé de mettre en évidence les notions actuelles acquises sur les relations hypophyso-pancréatiques et d'en déduire une thérapeutique adéquate dans le traitement de certains cas de diabètes pancréatiques. Nous avons trouvé dans cette tâche les précieux encouragements de M. le Professeur Aubertin, et nous lui en exprimons notre bien vive reconnaissance.

Notre petit ouvrage comportera alors :

1° *Une partie physiologique de la question*, dans laquelle nous aborderons successivement :

a) Historique de la question;

b) Relations hypophyses et insulino-sécrétion;

2° *Une partie thérapeutique*, rapportant :

a) les cas de diabètes pancréatiques traités par absorptions des extraits hypophysaires;

b) les cas de diabètes traités par la radiothérapie hypophysaire;

c) les cas de diabètes traités par l'hypophysectomie;

3° *Des conclusions.*

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

L'hypophyse n'a pas toujours connu une aussi florissante période d'études que maintenant, et c'est ainsi que pendant de longues années, que nous qualifierons de « *période des hypothèses* », nous ne voyons aucune étude d'ensemble de cette glande.

Cette période s'étend de Galien jusque vers 1891, au cours de laquelle :

Galien et Vésale admettent le *Glans pituitam Excipiens* comme un émontoire rejetant dans les fosses nasales la pituite sécrétée par le 3e ventricule.

Willis lui accorde un rôle semblable à celui des plexus choroïdes dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien.

Descartes, lui, y voit le siège de l'âme.

Gall et Luscka considèrent l'hypophyse comme un organe nerveux.

Magendie, vers 1842, l'assimile aux organes lymphatiques et lui attribue une fonction dans l'absorption du liquide céphalo-rachidien, qu'elle reporterait ensuite dans la circulation sanguine.

Enfin Liégeois en 1860, Brown Sequard en 1869, en font une glande à sécrétion interne.

Mais ce ne sont que des suppositions bien timorées de tous ces auteurs, et il faut attendre quelques années après les hypothèses de Brown Sequard pour trouver des expériences et des résultats : c'est la *période expérimentale*.

Ouverte en 1891 par Marinesco, qui garda en vie pendant

quelques jours des chats hypophysectomisés, puis continuée par Gley au cours de la même année, puis MM. Caselli (1900), Gaglio (1902), Boteano, qui expérimentèrent sur des grenouilles, puis Fichera, Vastale, Sacchi, Caselli, Lo Monaco, Van Rynberg (1901), Pirrone (1903), Paulesco (1907), Karflus, Krield (1909), Livon, Ascoli, Legnani, Chiasemi, qui aboutirent à des conceptions contradictoires, il fallut attendre 1910 pour voir Harvey Cushing et ses élèves trouver des résultats méthodiquement obtenus. Puis B. A. Houssay, qui envisage l'étude complète des extraits hypophysaires, puis Bailey, Brenner (1912), Camus, Aschner (1912), Roussy (1913), Mac Micken Hanchet (1922), Dandy, Leet, Reichert (1925), puis les travaux de J. Abel (1924) et Collins (1925).

Enfin, les œuvres de Aron, Anselmino et Hoffmann, B. A. Houssay et ses élèves, Roussy et Monsinger, R. Rivoire, Noël Fiessinger et Kepinov, pour ne citer que les principaux.

C'est alors qu'après ces travaux s'ouvre la troisième période, que nous qualifierons de *Période clinique*, comportant des essais de traitement du diabète par des prises nasales de poudre d'hypophyse, avec Adlersberg et C. Porges, en octobre 1928; puis la radiothérapie hypophysaire, dont tout le mérite revient à Hutton, puis à l'Ecole italienne, avec Boschi, Ballarin, Vincenzetto, Barison, Bonomini, Testolini, Campailla, Desylla, Jonato, Montemezzo, Romano, Vespignani; puis en France le remarquable succès de E. Merle, de Clermont-Ferrand, de Piéri et Sarradon, de Marseille, de Langeron, de Lille, et enfin la nouvelle ère de la chirurgie hypophysaire dans le traitement du diabète, avec Chabanier, Puech, Lobo Onell et Mlle Leru, les premiers et seuls à avoir pratiqué l'ablation d'une hypophyse chez un grand diabétique.

CHAPITRE II

HYPOPHYSE ET PANCREAS

Dans ce chapitre, nous étudierons avec minutie toute l'expérimentation sur laquelle nous basons l'objet de notre travail : le traitement hypophysaire dans certains cas de diabètes pancréatiques.

Nous aborderons successivement chacune des hormones glucidiques hypophysaires, au nombre de trois :

1° la pancréato-stimuline;
2° l'hormone diabétogène;
3° l'hormone glycogénolytique.

I. — *La pancréato-stimuline.*

C'est la première hormone glucidique que nous étudierons.

Cette hormone, entrevue par Aron vers 1930, lors de ses recherches histo-physiologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés, n'a été réellement démontrée que par les travaux d'Anselmino et Hoffmann.

Nous étudierons de cette hormone :

A. Son action sur les îlots de Langerhans;
B. Sa préparation;
C. Ses propriétés physiques et chimiques;
D. Ses propriétés physiologiques.

A. — Action de la pancréato-stimuline sur les îlots de Langerhans.

Aron, en injectant des extraits anté-hypophysaires à de jeunes cobayes et à des fœtus *in utero*, avait constaté un développement précoce des îlots de Langerhans. Mais, obtenant avec la thyroxine des résultats à peu près identiques, il en conclut que cette hyperplasie Langerhansienne n'avait pour étiologie que l'injection de thyro-stimuline contenue dans les extraits hypophysaires. Il soupçonnait un effet second de l'hormone hypophysaire pancréatotrope, mais n'en était pas très convaincu.

Il a fallu attendre 1933 pour voir la naissance définitive de la pancréato-stimuline. Cette hormone fut mise en lumière par les travaux remarquables de deux auteurs allemands : Anselmino et Hoffmann. En effet, reprenant des expériences analogues à celles de Aron, mais sur des rats adultes, ils ont démontré que la stimulation pancréatique, succédant à l'injection d'extraits hypophysaires, était due non pas à la thyro-stimuline, mais à la pancréato-stimuline.

Anselmino et Hoffmann injectent d'abord à des rats de 140 grammes à 180 grammes des extraits bruts obtenus par macération dans l'eau de poudre à l'acétone du lobe antérieur : ils font pendant trois jours de suite des injections biquotidiennes d'un extrait hypophysaire correspondant à 20 milligrammes de lobe antérieur et sacrifient ces animaux le quatrième jour.

A l'autopsie, ils constatent de très nettes modifications morphologiques du pancréas.

Avant de décrire ces lésions, nous allons d'abord donner quelques instructions sur l'aspect normal du pancréas d'un rat. Nous allons donc décrire une coupe histologique intéressant la queue de cet organe. On note par champ 1 à 2 îlots de forme arrondie, de couleur plus claire que le parenchyme exo-sécrétoire. Chaque îlot est entouré d'une gaine de tissu conjonctif achevant la séparation nette de ses contours. Les

cellules composantes de ces îlots sont tassées les unes contre les autres, contenant un petit noyau foncé et un protoplasme finement granuleux.

Donc, chez nos rats injectés, nous constatons une anarchie histologique très curieuse à signaler :

1° Les îlots sont plus nombreux : 5 à 6 par champ, parfois agglomérés en amas.

2° Les îlots sont plus volumineux, et leur gaine conjonctive a disparu, ce qui leur donne des contours flous; on ne voit plus cette séparation nette de l'îlot et du parenchyme exo-sécrétoire. Cette augmentation du volume des îlots est due à l'accroissement cellulaire, mais aussi à une hyperplasie cellulaire. Parfois même peuvent se présenter au milieu de ce magma cellulaire quelques cellules à noyaux géants, sans pour cela indiquer aucun signe de dégénération chromatique.

3° Enfin, le noyau cellulaire qui se trouvait éloigné du versant capillaire s'en rapproche.

Si nous fixons au chrome alcool sublimé, nous pouvons voir une prédominance des cellules β acidophiles sur les cellules α basophiles.

En résumé, la structure histologique d'un pareil pancréas apparaît tout comme celle qu'on voit après la ligature du canal de Wirsung, qui, comme l'ont montré Kraus Herxheimer et Carpentier, détermine une hyperplasie pancréatique avec augmentation du contenu de la glande insulaire.

De plus, nous pouvons également remarquer que le réseau capillaire est plus serré et plus dilaté que chez les témoins et qu'on constate très souvent des néoformations langerhansiennes, non entourées de vaisseaux et non arrivées au stade de plicature.

Toutes ces modifications de la morphologie histologique du pancréas se voient environ vers la trente-sixième heure de l'injection primitive. Les îlots s'élargissent, mais on n'aperçoit pas encore de néoformations langerhansiennes.

Tout rentre dans l'ordre assez lentement, car, dix jours

après cessation du traitement, on a encore une structure nette de cette image histologique néoformée.

De ces expériences, nous ne pouvons conclure qu'à une hyperplasie fonctionnelle du pancréas endocrine, déterminée par l'injection d'extraits hypophysaires.

B. — Préparation.

Ce sont Anselmino et Hoffmann qui, les premiers, ont réussi à purifier presque entièrement les extraits pancréato-stimulants. Ils ont dû de pareils résultats à l'ultrafiltration.

Alors que presque toutes les hormones hypophysaires du lobe antérieur, telles le prolactin de Bates et Ridde, la médullo-stimuline de Anselmino et Hoffmann, la parathyro-stimuline de Hertz et Kraus, la thyro-stimuline de Collip et Loëser, sont arrêtées par l'ultrafiltre, la cortico-stimuline de Collip et la pancréato-stimuline passent au travers de l'ultrafiltre et ne voient pas leur pouvoir corticotrope et pancréatotrope se modifier si on a soin d'agir dans certaines conditions.

Voici la technique utilisée par les physiologistes allemands : ils extraient la poudre de lobe antérieur par l'eau pendant une durée d'une heure, puis par simple filtration ils enlèvent le résidu insoluble. Prenant alors 100 cm³ de filtrat, ils les mélangent à 20 cm³ de solution au 1/100ᵉ d'acétate de soude, pour obtenir un pH de 5,3. Puis, à travers une membrane de collodion à 8 p. 100, on pousse une ultrafiltration jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un cinquième de la solution mise sur la membrane. Enfin, au moyen d'un peu de soude, on ramène le pH au chiffre neutre.

On voit, d'après nos conclusions du début, sur l'ultrafiltration des hormones du lobe antérieur de l'hypophyse, que, parmi nos extraits hypophysaires obtenus, on n'a ni gonado-stimuline, ni thyro-stimuline, et on le vérifie en injectant une forte dose de ces extraits au cobaye; ce dernier, en effet, ne manifeste aucune modification dans la structure

histologique de ses ovaires ou de son corps thyroïde. Le milieu pH 5,3 a permis d'éliminer également l'hormone acétonémiante; il ne reste donc en présence que la cortico-stimuline et la pancréato-stimuline; mais là, point très difficile, les deux physiologistes allemands ne sont pas arrivés à séparer complètement ces deux hormones, malgré que la cortico-stimuline soit plus thermostable que la pancréato-stimuline. Cependant, on est arrivé à définir au point de vue physique, chimique et physiologique cette hormone d'une façon nette.

C. — Propriétés chimiques et physiques de la pancréato-stimuline.

a) Propriétés physiques.

La pancréato-stimuline est :

1° Soluble dans l'eau et dans l'alcool à 50°, ce qui la distingue de l'hormone de croissance;

2° Insoluble dans le chloroforme, l'alcool pur, l'acétone;

3° Thermolabile détruite par une courte ébullition et par le chauffage à 60° pendant une demi-heure;

4° Sa molécule est fine vu son ultrafiltrabilité et n'est pas liée à une protéine;

5° Cependant, passe mieux à travers les membranes de collodion à 8 p. 100 et mieux en solution acide ou neutre qu'en solution alcaline;

6° La pancréato-stimuline résiste aux bases et aux acides faibles, et les acides forts et les bases fortes la détruisent.

b) Propriétés chimiques.

1° Elle est adsorbée par le silicate;

2° Elle est adsorbée par le charbon animal, mais n'est pas adsorbée par le talc;

3° Précipite de ses solutions aqueuses par addition de 5 volumes d'alcool absolu.

D. — Propriétés physiologiques de la pancréato-stimuline.

Depuis que Aron avait entrevu la pancréato-stimuline comme un excitant du pancréas, on pouvait en déduire que, au point de vue théorique, cette pancréato-stimuline possédait les mêmes effets physiologiques que l'insuline, c'est-à-dire des effets hypoglycémiants grâce à sa suractivation pancréatique.

De pareilles vérifications expérimentales étaient assez difficiles à entreprendre en utilisant des extraits hypophysaires, qui, eux, contiennent une hormone contre insuline hyperglycémiante, produisant des effets exactement contraires à ceux de la pancréato-stimuline.

On voit pourquoi il a fallu attendre Anselmino et Hoffmann pour prouver les propriétés hypoglycémiantes de la pancréato-stimuline. En effet, jusqu'aux remarquables travaux de ces auteurs, on s'était contenté d'injecter des extraits hypophysaires bruts en reconnaissant l'hyperplasie des îlots de Langerhans et une augmentation numérique de ceux-ci. Au début de leurs expériences, ces deux auteurs tombèrent dans la même erreur, et ce n'est qu'au moment où ils entreprirent de n'utiliser non plus des extraits bruts, mais simplement la pancréato-stimuline obtenue par ultrafiltration et débarrassée de l'hormone contre-insuline, qu'ils purent démontrer les réelles propriétés pancréatotropes de cette hormone.

Encore leurs résultats furent-ils très légèrement voilés par la présence de la cortico-stimuline, également ultrafiltrable, plus thermostable et naturellement hyperglycémiante.

Cependant, en agissant ainsi, Anselmino et Hoffmann ont pu démontrer l'existence d'une hypersécrétion insulaire après injection de cette hormone.

Expérimentation de Anselmino et Hoffmann.

a) Action de la pancréato-stimuline sur la glycémie a jeun.

1° Les auteurs prennent un chien à jeun, lui administrent une dose de pancréato-stimuline d'une correspondance de

2 g. 50 de lobe antérieur; deux heures après l'injection, ils remarquent une hypoglycémie ne dépassant jamais 0 g. 70, et cette hypoglycémie disparaît quatre heures après l'injection.

2° Dans le même ordre d'idées, prenant un lapin à jeun et lui administrant cette fois-ci seulement une dose de 0 g. 50 de pancréato-stimuline, ils obtiennent une hypoglycémie semblable et de durée identique à celle obtenue chez le chien.

b) Action de la pancréato-stimuline sur l'hyperglycémie alimentaire.

Une hyperglycémie alimentaire provoquée sur un chien en lui administrant au moyen d'une sonde gastrique 10 grammes de glucose est maintenue à 1 g. 100 si on injecte une demi-heure après l'absorption du glucose une quantité de pancréato-stimuline correspondant à 2 g. 50 de poudre d'hypophyse.

Les animaux témoins accusent une hyperglycémie constante de plus de 1 g. 30; par conséquent, nous voyons bien là les effets hypoglycémiants de la pancréato-stimuline sur la glycémie alimentaire.

c) Action de la pancréato-stimuline sur l'hyperglycémie adrénalinique.

On injecte en même temps à un lapin 0 mg. 2 d'adrénaline et 300 milligrammes de pancréato-stimuline. On obtient une hyperglycémie qui ne dépasse jamais 2 grammes; chez les lapins témoins, elle atteint 2 g. 50. Donc, on remarque bien que la pancréato-stimuline possède une action freinatrice et diminuante vis-à-vis de l'hyperglycémie adrénalinique.

d) Action de la pancréato-stimuline sur l'insulino-sécrétion.

Pour prouver cette action de stimulation fonctionnelle du pancréas, nous répétons les expériences décrites ci-dessus

en dépancréatisant les lapins et les chiens qui devront être les sujets d'expérimentation; en agissant suivant les mêmes rites, on remarque alors que l'action hypoglycémiante de l'hormone sur la glycémie à jeun, sur l'hyperglycémie alimentaire et sur l'hyperglycémie adrénalinique est complètement inexistante.

Par conséquent, nous sommes bien en présence d'une stimulation uniquement fonctionnelle du pancréas endocrine et, poussant nos déductions plus avant, en présence d'une exagération de la sécrétion d'insuline.

Cette dernière conclusion nous conduit à considérer dans la stimulation fonctionnelle de la glande pancréatique deux nouvelles notions :

1° le tonus de la pancréato-stimuline;
2° le plafond de stimulation pancréatique, bien définie par R. Rivoire.

1° Pour Rivoire, le nom de « tonus des stimulines » est décerné à cette activation basale des glandes endocrines qui se mesure par l'intensité de leur insuffisance fonctionnelle et de leur atrophie après hypophysectomie. Le tonus de la pancréato-stimuline, comparativement au tonus de la gonado-stimuline A et B et ovarienne, est beaucoup moindre; il est à peu près égal à celui de la parathyro-stimuline, de la cortico-stimuline, et un peu inférieur à celui de la thyro-stimuline.

2° Le plafond de la stimulation, pour Rivoire, est, pour la glande pancréatique et les autres, la stimulation maxima qui ne peut être dépassée quelle que soit la dose de stimuline injectée. Par conséquent, nous voyons qu'il existe pour le pancréas une marge de stimulation qui sera égale à la différence entre le tonus basal et le plafond.

Ces deux dernières notions, nous le voyons, sont très utiles, surtout pour nos déductions thérapeutiques, car, connaissant tonus des stimulines et plafond de stimulation, nous serons plus à l'aise pour l'administration de la pancréato-stimuline.

II. — *Hormone diabétogène du lobe antérieur.*

C'est la seconde hormone hypophysaire glucidique que nous étudierons, comme elle paraît avoir une action exactement inverse de celle de l'insuline, on la nomme encore « hormone contra-insuline » de l'Ecole allemande, ou bien « hormone diabétogène de Houssay », car nos connaissances sur cette hormone sont presque essentiellement dues aux remarquables recherches de B.-A. Houssay et de ses élèves : A. Biasotti, C.-T. Rietti, E. di Benedetto, Potick et Magenta.

Nous étudierons, comme pour les autres hormones :

A. Sa préparation;
B. Ses propriétés physiques et chimiques;
C. Ses propriétés physiologiques;
D. L'hypophysectomie expérimentale et ses effets sur la glycémie.

A. — Sa préparation.

1° On part de l'extrait alcalin de lobe antérieur frais d'hypophyse bovine, que l'on prépare selon la méthode d'Evans et Simpson et dont 1 cm³ est identique à 0 g. 20 de lobe.

On met en tubes au bain-marie pendant quinze minutes, puis on les conserve congelés et, en pratique, on les essaie à la dose de 7 cm³ par jour et par kilog.

2° Houssay et Biasotti préparent des poudres cétoniques très stables. Le lobe glandulaire est extrait deux ou trois fois par l'acétone, puis séché dans le vide sulfurique : on a ainsi des poudres très stables.

B. — Ses propriétés physiques et chimiques.

a) Propriétés physiques.

L'hormone diabétogène est :

1° Soluble dans l'eau et l'alcool à 60°;

2° Insoluble dans les alcools éthylique, amylique, l'éther, le chloroforme, l'acétone et la benzine;

3° Détruite par l'ébullition;

4° Résiste modérément aux acides, et très mal aux alcalis;

5° Ne subit ni ultrafiltration, ni dialyse : par conséquent, sa molécule est beaucoup plus volumineuse que celle de la pancréato-stimuline;

6° D'après les expérimentations physiques de Biasotti et Rietti, on note que :

α. Chauffée à 50°, injectée par voie intrapéritonéale, cette hormone conserve son activité et élève la glycémie de 1,05 à 1,95. Ses effets diminuent à 60° puis à 80°, et sont nuls à 100°;

β. Si l'on met 400 cm³ d'extrait et 5 grammes de charbon animal de sang ou de terre d'infusoires, puis, si l'on extrait avec 50 cm³ d'eau et 25 cm³ de soude à 8 p. 100, la glycémie est élevée de 0 g. 4 à 1 g. 13 après avoir, au préalable, injecté cet extrait;

γ. Si l'on prépare avec de l'alcool à 50° ou à 90°, au lieu de l'eau, et si l'on évapore dans le vide à basse température, ces extraits augmentent encore la glycémie après injection 1,14 à 1,37.

ε. Si, à 250 cm³ d'extrait on ajoute 25 grammes d'acide benzoïque, on a un précipité abondant avec liquide clair au-dessus, et, si on lave à l'alcool, puis si l'on redissout dans de l'eau alcaline, après injection de ce produit, la glycémie est encore élevée de 0,98 à 1,35;

δ. Si, à 550 cm³ d'extrait on ajoute du sulfate de soude anhydre (300 g. pour 100 cm³), on a un précipité avec liquide clair; si l'on filtre et qu'on dialyse à basse température, dans des sacs de parchemin, jusqu'à suppression des traces de sulfate et si l'on redissout le précipité, dans l'eau alcaline après injection de ce dernier produit, la glycémie est encore élevée de 0,96 à 1,32.

b) Propriétés chimiques.

1° Elle est adsorbée par le charbon et le kaolin;

2° On obtient sa concentration en employant comme préci-

pitants l'alcool, l'acétone, les sels, les acides; 2 fois B.-A. Houssay et Braier ont pu extraire, grâce à l'alcool à 60° une importante quantité d'hormone adsorbée par le kaolin.

C. — Ses propriétés physiologiques.

Elles seront démontrées par trois séries d'expérimentations :

a) Action diabétogène des extraits hypophysaires chez le chien et préparés suivant la méthode de Simpson et Evans.

Ces expériences ont été entreprises par B.-A. Houssay, A. Biasotti, E. di Benedetto, C.-T. Rietti, sur 22 chiens sains, 3 hypophysoprives et 3 thyroprives, auxquels ils ont injecté chaque jour, dans le péritoine, 7 cm^3 d'extrait hypophysaire (1 cm^3 équivalait à 0 g. 20 de glande fraîche).

Chez les chiens alimentés avec de la viande, le premier jour, les variations glycémiques produites par l'extrait anté-hypophysaire furent faibles, mais, chaque jour, le niveau augmenta, pour s'élever en cinq à sept jours à 1 g. 20, à 2 g. 80 p. 1.000; le matin à jeun, moyenne de 20 cas : 1,77 p. 1.000. Les niveaux atteints furent de 1,20 et 1,70 p. 1.000 chez les thyroprives (1,59, 1,46, 1,77 p. 1.000), tandis qu'avec les extraits de muscles, rein, thyroïde, aucune élévation.

Ces auteurs remarquent en outre que, quand la glycémie atteint 1,75 p. 1.000, la glycosurie s'installe avec une élimination de glucose urinaire de 0 g. 75 à 2 g. 30 par kilo et par jour.

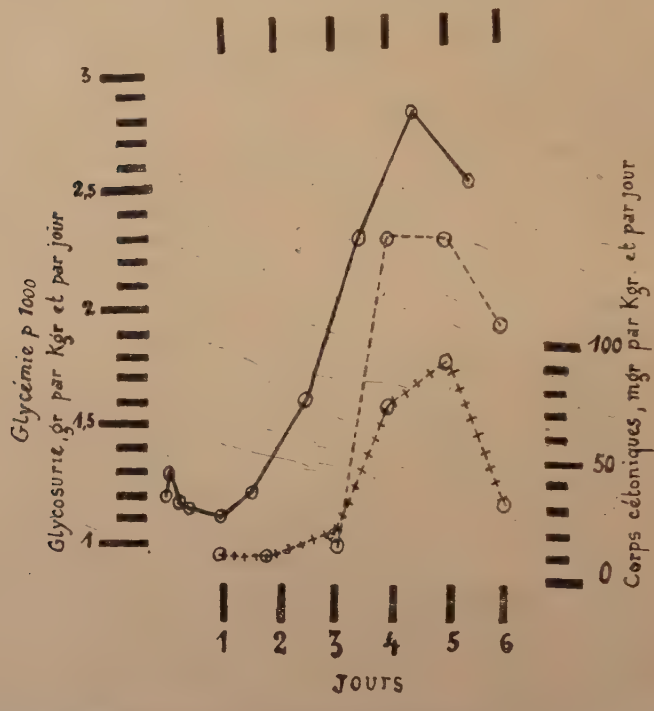
De plus, ces chiens traités par les extraits hypophysaires présentent également les modifications suivantes :

— une courbe hyperglycémique expérimentale prolongée, que nous avons reproduite dans la figure 1;
— une forte résistance à l'insuline (E. di Benedetto);
— une augmentation de glutathion (Maveroff);

— une augmentation des protéines plasmatiques et des graisses (Godlberg);

— une augmentation des phosphatides et cholestérols (Munoz).

Si les animaux sont mis à jeun, la glycémie revient à la normale en un à quatre jours et l'hyperglycémie disparaît, bien que l'on continue les extraits hypophysaires. En effet,



Chien, injection de 7 cc. d'extrait antérohypophysaire par Kgr et par jour

——— glycemie par Litre

- - - - - - - glycosurie, gr par Kgr et par jour (commence le 3e jour)

++++++++ corps cétoniques totaux, mgr par Kgr. et par jour

D'après B.-A. Houssay.

les injections poursuivies pendant sept jours chez des animaux déjà à jeun ne produisent ni l'hyperglycémie, ni la glucosurie, seulement la glycémie se maintient fixe sans baisser, comme chez les témoins.

De ces expérimentations, nous conclurons donc que les injections répétées d'extraits anté-hypophysaires produisent chez les chiens normaux, hypophysoprives ou thyroprives, au bout de quelques jours, les symptômes suivants : hyperglycémie, glycosurie, cétonurie, hyperlipémie, hypercholestérinémie et augmentation des protéines plasmatiques, du glutathion globulaire, avec forte résistance à l'insuline, courbe hyperglycémique expérimentale très allongée. Ces actions sont spécifiques et ne sont pas produites par d'autres extraits. Les actions hypoglycémiantes et glycosuriques de l'extrait anté-hypophysaire manquent à jeun.

C.-T. Rietti, opérant sur des rats blancs de 180 à 200 grammes après sept injections de 10 cm³ d'extrait anté-hypophysaire par jour, pendant deux à trois jours, arriva à démontrer les mêmes résultats.

b) Action diabétogène des poudres cétoniques de lobe anté-hypophysaire de « Bufo arenarum ».

Pour confirmer leurs expériences sur les chiens, B.-A. Houssay et Biasotti ont voulu vérifier les effets hyperglycémiants de lobe antérieur d'hypophyse sur des crapauds soit par implantation de lobe glandulaire ou par injections de poudres cétoniques hypophysaires.

L'hypophysectomie, en effet, entrave ou empêche l'apparition du diabète pancréatique chez le crapaud (nous le démontrerons plus tard). Mais, si l'on implante sous la peau un ou deux lobes glandulaires hypophysaires, le diabète réapparaît très intense. Avec le lobe postérieur, l'intensité diabétique est moins intense.

Ces expériences ont été faites sur 1.000 crapauds *Bufo arenarum* sans hypophyse et sans pancréas, conservés entre 15 et 20°.

On opérait ces animaux à 14 heures, puis, le jour suivant, à 10 et 17 heures, on injectait la substance à éprouver sous la peau du dos, dissoute chaque fois dans 2 cm³ d'eau salée

physiologique. Le jour suivant, soit quarante-deux heures après l'opération, on détruisait la moelle, et dans le sang du cœur, on dosait le glucose par la méthode de Hagedorn et Jensen.

De même, B.-A. Houssay et A. Biasotti ont préparé des poudres cétoniques de globe glandulaire du poisson « Pati » (*Luciopi melodus*), de poule, de chien, d'homme et de *Bufo arenarum*. Et nous résumons dans le tableau ci-dessous les résultats obtenus par ces auteurs :

LOBE GLANDULAIRE D'HYPOPHYSE DE	DOSE par crapaud en MILLIGRAMMES	NOMBRE D'HYPOPHYSES	GLYCÉMIE POUR 1000	GLYCÉMIE des TÉMOINS pour 1000
Pati	2,6	1	1,37	0,66
Crapauds	10 »	20	1,63	0,77
Poule	7,40	6	2,11	1,20
Bœuf	100 »	—	1,72	0,84
Chien	100 »	—	1,99	0,70
Homme	90 »	—	1,98	0,66

B.-A. Houssay et A. Biasotti essayèrent aussi des poudres cétoniques d'organes de bœuf et de placenta humain. Pour le cœur, rate, pancréas, surrénale, effet nul; de même, poumon, muscle, ovaire et thyroïde. Tandis que, pour le lobe antérieur, action très active, mais un peu moins pour le lobe postérieur.

Voici donc des expériences venant encore bien mettre en évidence l'hypophyse et le pancréas et les effets hyperglycémiants des extraits hypophysaires.

c) Action diabétogène des extraits anté-hypophysaires par transfusion sanguine carotido-jugulaire.

Ce sont Mme S. Petit-Dutaillis et L. Képinov qui, par cinq expérimentations de transfusion directe carotido-jugulaire, arrivent à confirmer les observations de B.-A. Houssay et de ses élèves.

EXPÉRIENCES	GLUCOSE EN GRAMMES PAR LITRE							
	AVANT TRANSFUSION	APRÈS TRANSFUSION						
		immédiatemt	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Chiens I donneurs dépancréatés et hypophysectomisés	2 »							
Chiens I Réactif	1 »	1,31	1,1	1,2	1,1	1.1	1 »	
Chiens II donneurs dépancréatés et hypophysectomisés	1,21							
Chiens II Réactif	1,01	1,15	1 »	1,1	1 »	0,99	1,01	1,02
Chiens III et IV à peu près mêmes chiffres que II.								
Chiens V donneurs dépancréatés et hypophysectomisés	3 »							
Chiens V Réactif	1,48	1,35	1,30	2,6	1,9	2,05	1,9	1,75

Dans les expériences I, II, III, IV, nous avons un chien qui a subi la pancréatectomie partielle, puis ablation de cette greffe. Il est alors diabétique, puis hypophysectomisé, nous voyons alors sa glycémie revenir presque à la normale.

La transfusion carotido-jugulaire directe avec un témoin sain n'amène que très peu de variation dans la glycémie de ce dernier; on peut même dire qu'au bout de six heures elle est comme avant l'expérience.

Dans l'expérience V, on injecte au chien dépancréaté et hypophysectomisé 4 cm³ d'extrait hypophysaire de lobe antérieur, cela par voie intraveineuse. Au bout de deux heures, le sang de ce chien présente une glycémie de 3 grammes; on lui injecte alors une dose de 6 cm³ d'extrait anté-hypophysaire. Le tableau nous montre alors que, dans ces con-

ditions d'expérimentation, le sang du chien injecté avec l'extrait hypophysaire provoque chez les chiens transfusés une hyperglycémie qui atteint le taux de 2 grammes par litre et baisse ensuite graduellement.

Les résultats obtenus par L. Képinov montrent donc bien que l'ablation de l'hypophyse chez le chien dépancréaté entraîne la disparition de la propriété hyperglycémiante de son sang et que l'injection d'extraits anté-hypophysaires à de tels animaux rétablit cette propriété.

D. — Hypophysectomie expérimentale.

Le phénomène de l'atténuation de l'hyperglycémie diabétique par hypophysectomie a été signalé pour la première fois par Goestsch, Cushing et Jacobson, en 1911. Puis des résultats beaucoup plus démonstratifs furent successivement obtenus par B.-A. Houssay et A. Biasotti, en 1930-1933, puis, Barnes et Régan, en 1933, et enfin Léon Képinov, en 1934.

D'ailleurs, dans cette partie de notre ouvrage, nous passerons en revue :

a) l'influence de l'hypophysectomie sur la glycémie;
b) l'influence de l'hypophysectomie sur la tolérance au glucose;
c) l'influence de l'hypophysectomie sur la résistance à l'insuline;
d) l'influence de l'hypophysectomie sur l'état général des sujets opérés.

a) Influence de l'hypophysectomie sur la glycémie.

Dans ce paragraphe, nous étudierons successivement l'hypophysectomie :

1° chez le crapaud *Bufo arenarum;*
2° chez le chien;
3° chez le serpent et les poissons;
4° la glycémie des chiens à jeun.

1° *Hypophysectomie chez le crapaud « Bufo arenarum »*. — Ce sont B.-A. Houssay et A. Biasotti qui, voulant approfondir les corrélations hypophyso-pancréatiques, se sont adressés à 1.200 crapauds *Bufo arenarum*, batracien très docile, très maniable, et chez lequel on peut faire des opérations isolées sur son hypophyse.

Ces auteurs ont ainsi pratiqué par voie transbuccale, selon les lots :

— soit l'ablation du lobe glandulaire ou lobe distal (ce lobe équivaut au lobe intermédiaire des mammifères);

— soit l'ablation du lobe glandulaire, puis de la partie neuro-intermédiaire, c'est-à-dire, de toute l'hypophyse en deux ou trois séances;

— soit la cautérisation au galvanocautère du lobe infundibulaire, depuis la zone antérieure au chiasma jusqu'à 1 millimètre de la glande, à une profondeur de 1 millimètre.

Le pancréas a été extirpé par ligature des vaisseaux qui l'unissent à l'estomac et du pédicule biliaire au ras du foie, décollement du duodénum, ligature des vaisseaux gastriques, ligature du prolongement du pancréas, le long des gros vaisseaux du cholédoque : à 25° ou à 30°, la mort survient rapidement; à 20°, la température est optima. Au-dessous, on voit une survie beaucoup plus prolongée, mais le diabète est moins intense ou évolue lentement. Le glucose fut recherché dans l'urine tous les jours par le réactif de Benedict et dosé par la méthode de Hagedorn et Jensen, ainsi que pour la glycémie. Le glycogène fut déterminé selon Pflügger, avec dosage final du glucose, selon Bertrand, quarante-huit heures après l'opération.

On n'observa jamais la glycosurie chez les témoins non opérés ou crâniotomisés, ni chez les crapauds sans hypophyse ou sans lobe glandulaire ou à infundibulum cautérisé.

Leur glycémie aussi reste basse. La pancréatectomie produit à 20°, chez le crapaud normal, un diabète typique avec élévation glycémique à 3 p. 1.000; la glycémie normale étant, en moyenne, 0,68 p. 1.000.

L'extirpation du pancréas ne produit jamais la glycosurie chez les crapauds hypophysectomisés ou sans lobe glandulaire. Mais, si on leur implante un lobe glandulaire sous la peau pendant un à trois jours, ils présentent de la glycosurie dans presque tous les cas. L'implantation du lobe neuro-intermédiaire produit bien moins souvent la glycosurie. Chez les crapauds à infundibulum cautérisé, la pancréatectomie ne produit pas de glycosurie (sauf quelques cas rares), mais, si l'on implante le lobe glandulaire, la glycosurie apparaît dans la plupart des cas. La glycémie des crapauds hypophysectomisés ou sans lobe glandulaire ou à infundibulum lésé ne monte généralement pas ou ne s'élève que très peu après la pancréatectomie; mais, si l'on implante le lobe glandulaire, elle atteint un niveau élevé. L'action de l'hypophyse de crapauds est spécifique, car on a trouvé inactives les implantations ou les injections d'extraits de foie, de rein, de surrénales, de muscle, de testicules de crapauds ou de lobe intérieur d'hypophyse bovine.

Donc, nous voyons que l'extirpation de l'hypophyse ou de son lobe glandulaire empêche ou entrave la production du diabète par pancréatectomie; l'implantation du lobe glandulaire fait apparaître ou aggrave le diabète chez ces animaux. Il paraît bien évident que l'hypophyse joue un rôle très important dans les phénomènes nutritifs qui sont à la base du diabète.

Mais l'atteinte du tuber entrave, en général, le diabète pancréatique; il est vrai que l'implantation de lobe glandulaire produit son apparition intense. On ne doit pas admettre que la présence ou l'absence du tuber soit un *primum movens nécessaire*, car :

α. l'implantation hypophysaire est active si le tuber est détruit;

β. elle est active si l'on extrait l'hypophyse, qu'on sectionne l'encéphale en arrière de l'infundibulum et qu'on enlève les régions se trouvant en avant de la section (cerveau intermédiaire et olfactif). La nécessité du rôle du tuber

étant exclue, il reste comme hypothèse logique et vraisemblable que la cautérisation du tuber inhibe l'action hypophysaire diabétogène. En faveur de cette hypothèse parlent aussi les lésions nécrotiques centrales que l'on trouve dans ce lobe glandulaire; contre elle est le fait que d'autres actions hypophysaires sont exaltées (obscurcissement cutané par excès de décharge de la substance de lobe intermédiaire).

Comme conclusions, nous dirons que :

— l'extirpation du pancréas produit un diabète intense chez le crapaud;

— l'ablation préalable de l'hypophyse ou de lobe glandulaire, ou la lésion de son infundibulum, empêche ou entrave l'apparition de ce diabète;

— l'implantation du lobe glandulaire (à un moindre degré que celle du lobe neuro-intermédiaire) le fait réapparaître;

— l'hypophyse joue un rôle important dans la production du diabète pancréatique.

2° *Chez les chiens.* — Pour vérifier et compléter les mêmes expériences, Léon Képinov opéra sur des chiens. Il prit un lot de 13 chiens, auxquels il fit subir d'abord la pancréatectomie, puis l'hypophysectomie, parfois dans l'ordre inverse même.

La pancréatectomie totale fut toujours effectuée en deux temps : d'abord la pancréatectomie partielle avec greffe sous-cutanée; puis, ultérieurement, ablation de la greffe par simple incision de la peau. Mais cette dernière opération ne fut effectuée que chez les chiens déjà hypophysectomisés. Ainsi, lorsqu'il enleva ce greffon, Képinov n'eut aucun choc opératoire, son sujet fut toujours en parfait état, c'était le seul avantage présenté sur les opérations de B.-A. Houssay et A. Biasotti.

La durée de chaque expérience est de dix à quarante jours et le régime alimentaire des chiens ne varie ni avant ni après l'opération.

Sur les 13 chiens ayant subi la pancréatectomie et l'hypo-

physectomie, un seul a donné des résultats entièrement négatifs; chez lui, l'hyperglycémie monte à 3 g. 34 par litre, s'y maintient, et il meurt, en dix jours, par coma.

Deux autres chiens manifestèrent une glycémie d'abord élevée, qui descendit ensuite à un niveau presque normal, 6 chiens eurent constamment une glycémie de 1 g. 50 à 1 g. 20, et les autres donnèrent une glycémie de 1 g. 01 à 1 g. 10. Deux chiens seulement présentèrent des accidents hypoglycémiques sans succomber.

De plus, l'injection de l'extrait de lobe antérieur hypophysaire fit réapparaître régulièrement une hyperglycémie jusqu'à 4 grammes chez un sujet.

De ces recherches, il ressort donc que les chiens dépancréatés en deux temps voient leur diabète atténué considérablement par l'hypophysectomie ou même arrêté dans son évolution et que l'injection d'extrait anté-hypophysaire fait apparaître l'hypoglycémie chez ces sujets dépancréatés et hypophysectomisés.

3° *Chez les reptiles et les poissons.* — B.-A. Houssay, après avoir démontré que l'hypophysectomie entrave ou empêche l'apparition du diabète pancréatique chez le crapaud *Bufo arenarum*, vérifie, avec son élève Orias, ces résultats chez le poisson *Mustellus canis*, et, avec A. Biasotti, chez d'autres batraciens. Il obtient le même succès. Ce sont : le *Leptodactylus ocellatus*, le *Ceratophys ornata* et le *Bufo d'Orbigny*.

Chez le serpent *Ophis meremmii*, hypophysectomisé et dépancréaté, la glycémie est normale et, de plus, les injections journalières de lobe antérieur d'hypophyse (une à six par jour), soit du même serpent, soit de crapaud ou soit, même d'extraits alcalins de lobe antérieur d'hypophyse de bœuf, n'ont pas élevé la glycémie. Ce qui est contraire chez les batraciens. De plus, des serpents simplement dépancréatés voient, après les mêmes injections, leur glycémie augmenter.

Donc, l'hypophysectomie entrave le diabète même si l'on

extirpe l'un des organes suivants : appareil digestif, poumons, reins, surrénale, testicules, ovaires, thyroïde. L'implantation de lobe glandulaire augmente la glycémie en cas d'absence de ces organes, mais elle est inopérante si le foie est enlevé (Campos, Curutchet et Lanoir). Le foie est donc le seul organe indispensable pour que le lobe glandulaire de l'hypophyse produise son action diabétogène.

4° *La glycémie des chiens hypophysoprives à jeun.* — Recherchant toujours les effets de l'hypophysectomie sur la glycémie, B.-A. Houssay entreprit d'examiner la glycémie à jeun des chiens hypophysoprives; ces études furent faites, par son élève B. Braier, sur trois lots de chiens : un premier lot de 17 chiens hypophysectomisés par voie transtemporale gauche, opérés par Houssay et vérifiés à l'autopsie; un second lot de 5 chiens à tuber lésés et un troisième lot de 10 chiens témoins.

Parmi les hypophysectomisés, 8 virent leur jeûne se prolonger pendant sept à treize jours, de même 5 témoins et 5 du second lot. Mais avant ce jeûne ces sujets reçurent 400 grammes de viande de bœuf avec 14 à 15 grammes d'azote, de plus, pendant le jeûne, eau *ad libitum*, et alors il remarqua les effets suivants :

La glycémie des chiens hypophysoprives baisse beaucoup plus que celle des deux autres lots pendant le jeûne, et B. Braier note les moyennes suivantes :

Avant le jeûne :

0,98 p. 1.000 pour les hypophysoprives;
1,03 p. 1.000 pour les témoins;
1,12 p. 1.000 pour les chiens à tuber lésé.

A la fin du jeûne :

0,78 p. 1.000 pour les hypophysoprives;
0,86 p. 1.000 pour les témoins;
0,87 p. 1.000 pour les chiens à tuber lésé,

soit une différence de 0 g. 20 p. 1.000 des chiens hypophysoprives, et de moins de 0,20 p. 1.000 pour les deux autres lots.

Par conséquent, le jeûne chez les chiens hypophysoprives ne fait pas beaucoup varier la glycémie, mais la fait plus baisser que chez les chiens témoins.

b) Influence de l'hypophysectomie sur la tolérance au glucose.

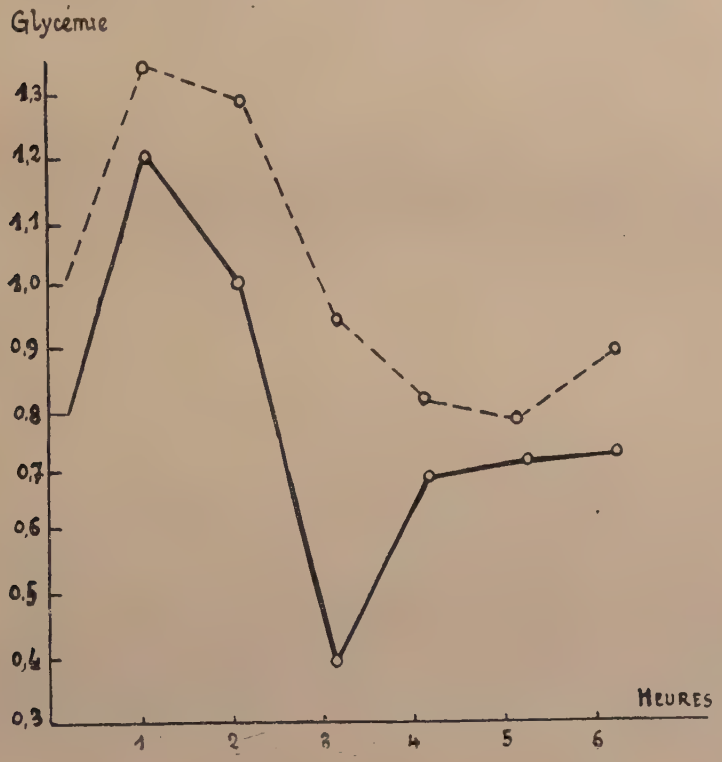
Elle a été vérifiée par Goestch, Cushing, Jocobson en 1911, puis par Sachs et Mac Donald en 1925, qui ont observé chez les chiens hypophysectomisés une augmentation de la tolérance au glucose; Pikkat, en 1927, démontra que ce phénomène n'était que passager; Camus et Roussy, en 1922, puis Houssay, Hug et Malamud, au cours de la même année, ont soutenu que l'hypophysectomie ne modifie pas la tolérance au glucose. Il faut attendre la publication du 30 juin 1934, de L. Képinov, pour admettre que l'hypophysectomie modifie et augmente la tolérance au glucose.

Cet auteur a vérifié ce fait sur 6 chiens avant et après hypophysectomie. Le glucose fut administré par voie buccale au moyen d'une sonde, à raison de 1 g. 50 par kilog d'animal.

Au cours des expériences, L. Képinov a constaté qu'avant l'hypophysectomie, l'hyperglycémie consécutive à l'ingestion du glucose se développe lentement, atteignant, au bout de une à deux heures environ, les maxima respectifs suivants : 1,8, 1,35, 1,20, 1,45, 1,50, 1,60, et rétrocède ensuite. Il y a baisse après les quatre à six heures suivant le début de l'expérimentation à 0,70 en moyenne pour les 6 chiens. Puis, retour une heure après au taux initial.

Mais, après l'hypophysectomie, l'hyperglycémie due à l'injection du glucose augmente très rapidement chez ces mêmes chiens. Après trente minutes, suivant l'opération, nous les voyons passer de 0,70 à 1,05, 1,2, 1,1, 1,2, 1,1, 1,2; puis

deux à trois heures après, il se produit une chute abrupte jusqu'à un niveau très bas (0,42, 0,35, 0,60, 0,50, 0,50, 0,47), jamais observée chez le chien normal. Enfin, elle revient à son taux initial très lentement. Nous avons reproduit le gra-



Courbe de la glycemie consecutive à l'ingestion de glucose, chez le Chien avant (_ _ _ _ _) & après (_____) l'hypophysectomie

(D'après L. Képinov.)

phique de Képinov (fig. 2), construit par ces chiffres, pour bien montrer la différence existant entre les deux courbes.

Par conséquent, nous voyons, d'après ces expériences, que chez le chien hypophysoprive l'assimilation du glucose est nettement accélérée et que l'insulino-sécrétion provoquée par l'ingestion de glucose est très intense; elles mettent

ainsi en évidence deux des facteurs qui peuvent intervenir pour accroître la tolérance du chien hypophysectomisé au glucose.

Ces données, nous le voyons, nous seront utiles à connaître lorsque nous parlerons plus loin de l'hypophysectomie chez les humains.

c) Influence de l'hypophysectomie et des extraits hypophysaires sur la résistance a l'insuline.

Ce paragraphe a surtout été bien étudié par E. di Benedetto dans son article du 3 novembre 1932, dans la *Société de biologie de Buenos-Aires*, et cet auteur prouve que :

1° l'hypophysectomie produit une forte diminution de la résistance à l'insuline;

2° les injections d'extraits anté-hypophysaires produisent une forte augmentation à la résistance de l'insuline, et cela sous la dépendance de deux choses :

— un traitement prolongé.
— un traitement intense.

1° *Hypophysectomie et insulino-résistance.* — Magenta et Houssay en 1924, 1927 et 1929, ont prouvé, chez des chiens hypophysectomisés, la très grande sensibilité de ceux-ci aux effets hypoglycémiants de l'insuline. Geiling, Campbell et Yohikawa, en 1927, ont vérifié ces résultats. De même Britton en 1927, Kobayoski (1931), Luke (1932), ainsi que Hartmann, Firar et Geiling, en 1930, chez le macaque, et que Houssay et Potick, en 1929, chez *Bufo arenarum*.

2° *Extrait anté-hypophysaire et insulino-résistance.* — C'est la réciproque de l'action tentée ci-dessus. Geiling, Campbell et Ischikawa injectent des extraits hypophysaires à leurs sujets hypophysectomisés et la résistance à l'insuline augmente, mais pas sensiblement, car leur traitement n'était ni long ni intense.

C'est alors que E. di Benedetto prend 9 chiens normaux; 2 hypophysoprives opérés depuis trente-cinq jours et 2 thyroprives opérés depuis sept jours, et leur injecte chaque jour, en injection intrapéritonéale, 7 cm³ d'extrait alcalin d'anté-hypophyse bovine, préparée suivant la méthode d'Evans et Simpson. Puis, quelques jours après, il soumet ses chiens injectés et des chiens témoins nouveaux au traitement insulinien.

Chez les injectés anté-hypophysaires, préalables, la glycémie, qui s'était élevée de 0,9 p. 1.000 à 2,68 p. 1.000, tombe au niveau beaucoup moins bas que chez les témoins qui sont victimes de symptômes toxiques qu'on ne remarque pas chez les chiens traités préalables.

E. di Benedetto, poursuivant alors ses expérimentations, arrive, chez ses 2 hypophysoprives préalablement traités par l'anté-hypophyse, à leur faire supporter sans trouble « *une unité d'insuline par kilogramme* », *dose qui tue sûrement les hypophysoprives non injectés.*

Comme conclusions de ces expérimentations, nous dirons donc que l'hypophysectomie produit une forte diminution de la résistance à l'insuline et que les injections préalables d'extraits anté-hypophysaires produisent une forte augmentation de la résistance à l'insuline pourvu que le traitement soit long et prolongé.

Ces déductions sont très intéressantes au point de vue d'un rapprochement clinique, que nous ne manquerons pas de faire lorsque nous aborderons le traitement du diabète insulino-résistant par l'hypophysectomie.

d) Influence de l'hypophysectomie sur l'état général des sujets subissant cette opération.

Il n'est pas sans intérêt pour nous de savoir comment se comportent les sujets hypophysectomisés et de connaître les principales réactions d'une pareille opération sur ces êtres : c'est ce qu'ont réalisé B.-A. Houssay et ses élèves au cours

de travaux vraiment extraordinaires de précision et d'observation.

C'est d'abord l'asthénie qu'envisage Houssay.

Et, pour lui, cette diminution d'activité, cette adynamie qui frappe les crapauds, peut être initiale ou tardive.

L'*asthénie initiale* est rare si l'on extirpe le lobe antérieur hypophysaire seul; plus fréquente, si l'on extirpe toute l'hypophyse, car on provoque sûrement des lésions nerveuses entraînant cet état. On ne la remarque que chez le crapaud *Bufo arenarum.*

L'*asthénie tardive* survient invariablement chez tous les batraciens, les grenouilles *Leptodactylus ocellatus*, *Ceratophys ornata*, *Bufo d'Orbigny* et *Bufo arenarum.*

Cette asthénie survient, en général, plus vite chez les hypophysoprives complets que chez ceux privés simplement de lobe antérieur. On la voit apparaître vers le vingt-cinquième jour de l'opération ou plus tard; lente au début, elle s'intensifie progressivement jusqu'à la mort, qui survient quatre à sept semaines après l'opération.

Cette asthénie débute par des troubles, des réflexes de redressement. L'animal, mis sur le dos, y reste, puis marche lente, quadrupédale, sans paralysie des membres, enfin, convulsions et mort. On remédie très bien à ces accidents par des injections de lobe antérieur d'hypophyse, alors que les injections soit de glucose ou d'adénaline, soit d'extrait cortico-surrénal, n'ont aucune action.

Jamais aucun auteur n'a signalé, à notre connaissance et d'après nos recherches, une asthénie chez le chien ou chez le rat.

De même, après hypophysectomie, Houssay et Mazocco n'ont pas remarqué de variations du calcium et du phosphore du plasma sanguin.

M. Roger, O. Orias, voient la quantité d'hémoglobine varier très peu, de même le nombre d'hématies; et l'élimination des phosphates est toujours la même.

En somme, nous voyons très peu de modifications de l'or-

ganisme en dehors des corrélations directes hypophyso-pancréatiques.

III. — *Hormone glycogénolytique.*

C'est la troisième des hormones glucidiques de l'hypophyse, et d'ailleurs la plus récemment découverte. Elle ne nous est connue que par les recherches des deux Allemands Anselmino et Hoffmann.

Comme pour les autres hormones, nous étudierons :

A. Sa préparation et sa découverte;
B. Ses propriétés physiques et chimiques;
C. Ses propriétés physiologiques.

A. — Sa préparation et sa découverte.

Anselmino et Hoffmann avaient constaté que, après l'ingestion d'un repas riche en glucides, il apparaissait dans le sang une substance capable d'abaisser considérablement la teneur en glycogène du foie et qu'on pouvait démontrer ce principe après un repas de graisses ou de protides.

Ces deux auteurs avaient donc fait absorber à des sujets simples 120 grammes de glucose, en ayant soin de prélever toutes les demi-heures un peu de leur sang, qu'ils injectaient à des rats dont ils dosaient ensuite de glycogène hépatique.

La substance glycogénolytique se décelait dans le sang humain une demi-heure après le repas sucré, puis augmentait lentement, pour atteindre son maximum à la quatrième heure; et à ce moment 80 p. 100 du glycogène des rats avait disparu. Avec le sang de sujets à jeun il n'y avait aucune modification de la teneur du foie des rats en glycogène après injection de 3 cm^3 de sérum.

Il existait donc dans le sang un principe régulateur déterminant une diminution du glycogène hépatique, qui apparaissait à la suite d'injection de sucre.

Mais de quelle origine était-il ?

Etait-ce l'insuline, qui, elle aussi, détermine une diminution du glycogène hépatique ? Non, car elle n'apparaît pas en quantité appréciable dans le sang périphérique; de plus, une différence d'horaire entre la sécrétion pancréatique et celle de l'hormone glycogénolytique provoquée dans les mêmes conditions réfutait cette hypothèse.

Etait-ce l'adrénaline ? Non, car on n'a pas pu la déceler dans le sang.

Il fallait donc s'aiguiller vers une sécrétion hypophysaire nouvelle. Ces auteurs y avaient déjà songé, car ils avaient découvert depuis quelques années une hormone acétonémiante d'origine hypophysaire à rythme secrétoire identique à celui qu'ils venaient d'observer. Cette hormone acétonémiante apparaissait dans le sang après un repas riche en graisses.

Anselmino et Hoffmann entreprirent donc une longue série d'expériences avec divers extraits aqueux bruts de lobe antérieur, et ils constatèrent alors qu'avec une dose d'extrait correspondant à 30 milligrammes de poudre à l'acétone on observait toujours chez le rat une diminution considérable du glycogène hépatique, qui peut s'effondrer jusqu'à une teneur dix fois plus faible que celle des témoins, et qui est maxima trois à cinq heures après l'injection : c'est-à-dire que l'extrait hypophysaire se comportait vis-à-vis du glycogène hépatique exactement comme la substance glycogénolytique du sang.

Poursuivant leurs recherches, Anselmino et Hoffmann définirent cette hormone d'une manière à peu près complète au point de vue physique et chimique.

B. — Ses propriétés physiques et chimiques.

a) Propriétés physiques.

1° Elle est ultra-filtrable; en réaction neutre ou acide (pH, 5,3), cette hormone traverse la membrane de collodion à 8 p. 100, mais ne filtre pas en réaction alcaline (pH, 9,3); elle se différencie bien ainsi de l'hormone diabétogène non ultrafiltrable;

2° Résiste à une courte ébullition, donc plus thermostable que la pancréato-stimuline;

3° En pH 5,3, l'hormone conserve son pouvoir glycogénolytique, mais en pH 9,3 elle n'a plus aucune action;

4° Insoluble dans l'alcool, l'acétone, l'éther, purs;

5° Résiste mal aux acides forts et aux bases fortes.

b) Propriétés chimiques.

1° Elle n'est pas adsorbée par le talc ni le kaolin;

2° Elle n'est pas adsorbée par le silicate.

C. — Ses propriétés physiologiques.

La découverte de Anselmino et Hoffmann est encore bien fraîche pour émettre des bases physiologiques fortes.

Cependant, nous pouvons affirmer, comme le dit avec raison R. Rivoire, que la diminution du glycogène hépatique consécutive à l'injection de l'hormone glycogénolytique ne coïncide pas avec une hyperglycémie, il ne s'agit donc pas d'une mobilisation des réserves sucrées du foie pour élever la teneur du glucose sérique. En effet, bien que Anselmino et Hoffmann ne signalent pas l'action de cette hormone sur la glycémie, ils avaient montré dans leurs recherches sur la pancréato-stimuline que l'injection d'ultra-filtrats de lobe antérieur (qui bien sûr contenaient de l'hormone glycogénolytique, puisqu'ils abaissaient considérablement le glycogène hépatique) déterminait de l'hypoglycémie, et non de l'hyperglycémie.

Il est donc probable que la diminution du glycogène hépatique est due, au contraire, à une exagération de la mise en réserve des glucides par le foie, qui, sous l'influence de l'hormone hypophysaire, dépasse le stade du glycogène, pour aboutir à la formation d'un composé plus stable, moins facilement utilisable que le glycogène — composé d'ailleurs inconnu, mais qui peut être fort bien un lipide.

CHAPITRE III

LE ROLE DES HORMONES GLUCIDIQUES DE L'HYPOPHYSE EN CLINIQUE

Connaissant les propriétés physiques, chimiques et physiologiques des hormones glucidiques, nous allons essayer d'étudier quel rôle elles peuvent jouer en clinique.

I. — *Le rôle de la pancréato-stimuline dans les affections pancréatiques.*

Bien que l'action de cette hormone sur le pancréas paraisse faible, il n'est pas niable que la pancréato-stimuline joue un certain rôle dans la pathogénie des troubles du métabolisme glucidique. Et ce n'est pas une hypothèse trop avancée que de signaler l'existence de certains diabètes uniquement dus à une insuffisance primitive de pancréato-stimuline.

D'autre part, dans certaines formes d'hypoglycémie spontanée sans adénome pancréatique, on retrouve bien là l'action de la pancréato-stimuline.

Terbrüggenn a montré qu'on trouvait souvent à l'autopsie des diabétiques, à côté de lésions de dégénérescences pancréatiques, des zones de néoformation insulaire, qui témoignent bien là un excès d'action de pancréato-stimuline, action demandée par un pancréas insuffisant en sécrétion d'insuline.

II. — *Le rôle de l'hormone diabétogène en clinique.*

Son rôle, nous ne pouvons encore le définir dans la pathogénie du diabète humain.

Nous dirons cependant que dans certains diabètes, par insuffisance pancréatique, le rôle de l'hormone diabétogène hypophysaire est vraisemblablement secondaire, mais conditionne cependant l'hyperglycémie.

Elle paraît jouer encore un certain rôle dans le diabète des acromégaliques; dans plusieurs syndromes hypoglycémiques dus à une insuffisance hypophysaire, elle y joue son rôle par son hyposécrétion.

III. — *L'hormone glycogénolique en clinique, dans le métabolisme des glucides.*

Son rôle est tout à fait hypothétique, et, pour R. Rivoire, il y aurait chez certains diabétiques excès de transformation des sucres en ce composé, plus stable, dont il signale l'existence. Par conséquent, il apparaît que dans certains cas le trouble du métabolisme glucidique ne réside pas dans une incapacité de l'organisme à oxyder le glycogène, par suite de l'insuffisance d'une hormone de combustion, l'insuline, mais plutôt à une insuffisance de la quantité du glycogène hépatique et musculaire utilisable, par suite d'une fixation excessive du glucose, d'une transformation anormalement rapide du glycogène en composés non métabolisables.

Après cette courte étude du rôle des hormones glucidiques hypophysaires en clinique, nous étudierons les divers traitements hypophysaires pouvant améliorer certains diabètes

CHAPITRE IV

LA THERAPEUTIQUE MEDICALE HYPOPHYSAIRE DANS CERTAINS DIABETES

(Hypothèse de travail.)

Peut-on faire un traitement hypophysaire médical dans le diabète : c'est une question qui est encore seulement au stade des hypothèses. Et, d'ailleurs, si nous tentions de suggérer pareil traitement, ce ne serait que timidement, car nous n'avons trouvé aucune observation relatant un résultat encourageant.

Cependant on peut avancer :

a) Qu'on a essayé de soulager des diabétiques par la prise nasale de poudre d'hypophyse.

Un auteur a fait prendre 2 grammes de poudre d'hypophyse en prises nasales dans un cas de diabète avec signes hypophysaires : aucun soulagement.

Adlers Berg et C. Porges, s'adressant à *leurs sujets d'expérimentation*, les soumettant à des prises nasales de poudre d'hypophyse, n'obtinrent pas de résultats encourageants.

b) On peut avancer qu'on pourrait essayer la pancréato-stimuline pour améliorer certains diabètes :

1° Dans les cas de diabètes dus à une insuffisance primitive de pancréato-stimuline;

En effet, parallèlement aux injections de parathyrostimuline par voie intramusculaire, tentées par J. Olmer et Elaillas, on injecterait par la même voie de la pancréato-stimuline.

2° Dans les cas de diabètes où l'insuffisance de sécrétion insulinienne est trop faible et où les injections d'insuline

et le régime n'améliorent pas l'état du malade, on pourrait encore tenter des injections de pancréato-stimuline, qui viendraient stimuler les îlots de Langerhans et activer la sécrétion de l'insuline. Les doses de pancréato-stimuline varieraient entre le tonus basal et le plafond de stimulation.

Mais ce ne sont que des hypothèses bien timorées, d'ailleurs, et que nous déduisons des travaux de R. Rivoire et de Anselmino et Hoffmann.

Peut-être, un jour, arrivera-t-on à se procurer de la pancréato-stimuline plus facilement et à tenter alors de larges expérimentations cliniques...

CHAPITRE V

LA RADIOTHERAPIE HYPOPHYSAIRE DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINS CAS DE DIABETES PANCREATIQUES

La radiothérapie hypophysaire dans le diabète pur et simple fut tentée pour la première fois par Hutton, qui obtint chez plusieurs sujets porteurs de diabète ordinaire des résultats fortement encourageants.

Depuis, de nombreux auteurs ont voulu confirmer les résultats de Hutton, et nous sommes arrivé à grouper 7 observations d'irradiation hypophysaire, dont nous commenterons les principales.

C'est tout d'abord le cas de E. Merlé, qui concerne un diabète grave, évoluant chez une jeune femme sans antécédents, avec des phénomènes caractérisés d'insulino-résistance. Et, si un traitement insulinien très intensif avait pu remédier à l'amaigrissement et aux accidents immédiats d'acidose, l'auteur, s'était trouvé bientôt, dans la poursuite de ce traitement, acculé à une impasse : il persistait une glycosurie très élevée et irréductible et toute réduction des hydrates de carbone au-dessous de 100 grammes provoquait de l'amaigrissement et de l'acétonurie massive, tandis que toute élévation de l'insuline au-dessus de 150 unités environ provoquait des phénomènes d'intolérance insulinienne.

Aucun expédient n'avait pu réduire cette insulino-résistance partielle, jusqu'au jour où, ayant constaté de fortes poussées glycosuriques, coïncidant avec les règles, on put soupçonner l'intervention d'un facteur endocrinien antagoniste de l'insuline.

L'irradiation de l'hypophyse a bien montré que c'était, en effet, l'appareil hypophysaire qui était en jeu, car, dès les premières séances d'irradiation, la glycosurie tomba à un taux que n'avaient jamais pu obtenir les réductions de régime les plus sévères et les doses les plus élevées d'insuline.

Par conséquent, cette observation nous prouve bien que l'irradiation hypophysaire peut être parfois un adjuvant utile à l'insulinothérapie, et donc cette radiothérapie de l'hypophyse agit sur l'équilibre glyco-régulateur dans le même sens que la médication insulinienne.

Dans l'observation de Piéri et Sarradon, nous voyons un diabète grave évoluant chez un sujet jeune avec antécédents rhumatismaux. Diabète essentiellement insulino-résistant dès le début. Il fut remarquablement amélioré grâce aux irradiations de la région hypophysaire. C'est après six séances de traitement physiothérapique que l'action de l'insuline fut réactivée. En effet, l'on vit une augmentation du poids du sujet, une polyurie améliorée, immuable à 1 litre, une acétonémie, une glycosurie et glycémie en baisse de façon imposante.

De même, dans les 3 cas de Langeron, nous voyons non pas un succès éclatant, mais des résultats encourageants, qui, d'après cet auteur, ne nous permettent pas de négliger la radiothérapie hypophysaire dans certains cas de diabète.

De même les cas de Boschi et San-Romano plaident en faveur de l'action bienfaisante de l'irradiation de l'hypophyse dans certains diabètes.

Mais alors, dans quels cas de diabètes faut-il avoir recours au traitement physiothérapique et comment y avoir recours ?

1° On doit avoir recours à la radiothérapie hypophysaire dans certains cas de diabètes graves insulino-résistants. Et ces cas ne sont pas fréquents. Nous ferons, d'ailleurs, la sélection d'après le travail de M. le Professeur Aubertin, sur l'insulino-résistance. Et nous dirons que :

a) La *radiothérapie hypophysaire* ne peut rien dans un diabète grave infectieux insulino-résistant. Le Professeur Aubertin prouve en effet, dans ces expérimentations, que l'inoculation de cultures ou de toxines de *Bacillus oedematiens* ou de *Bacillus histolyticus* diminue l'action de l'insuline. Le Professeur Jeanneney rapporte aussi des cas d'insulino-résistance dans des gangrènes diabétiques avec diminution de cette insulino-résistance si l'on supprime le foyer d'infection.

Dans ces cas, c'est le pus qui est doué d'un pouvoir de neutralisation vis-à-vis de l'insuline. La bactériophagie, la sérothérapie spécifiques, ou la suppression chirurgicale du foyer, seront des agents qui anéantiront cette insulino-résistance.

b) La *radiothérapie hypophysaire* ne peut également rien dans l'insulino-résistance des affections du foie et du diabète bronzé.

c) La *radiothérapie hypophysaire* restera inefficace, enfin, dans les insulino-résistance d'origine tissulaire.

Par conséquent, nous dirons que c'est dans des cas d'insulino-résistance d'origine hormonale hypophysaire que la radiothérapie hypophysaire doit être poursuivie.

Et là, plusieurs auteurs s'accordent à reconnaître les sécrétions hypophysaires comme jouant une large part dans leur interprétation. Les Professeurs Langeron, de Lille, et Aubertin, de Bordeaux, le pensent. Dans cet ordre d'idées on voit les cas de Merle et de Boschi consolider ces affirmations.

Le sujet de Boschi présentait des aspirations amoureuses, platoniques et un peu d'adiposité.

La malade de Merle avait des poussées de glycosurie coïncidant avec ses règles.

Par contre, le cas de Piéri et Sarradon nous montre un sujet à l'hypophyse normale, et c'est là un point curieux de voir que la radiothérapie hypophysaire agirait dans les deux cas, soit que le diabète insulino-résistant soit pur et simple, sans lésions hypophysaires et de cause non déter-

minée, soit que le diabète insulino-résistant soit enrichi dans son interprétation de lésions hypophysaires très minimes.

2° On pourra encore pratiquer le traitement physiothérapique dans certains cas de diabètes apparaissant à la ménopause :

Langeron note qu'une courte irradiation de l'hypophyse les modifie rapidement vers l'amélioration; ce ne sont pas de grands diabètes, mais l'insuline n'y joue aucun rôle bienfaisant, seul, un traitement hypophysaire donne des résultats surprenants. Mais ce sont encore là des diabètes d'origine hypophysaire.

Comment doit-on avoir recours au traitement physiothérapique ?

Ce traitement a surtout été bien étudié par Boschi, dans son article : *La Mia cura del diabete mellito médiante la Radiothérapia della Regione ipofisaria*, de même par toute l'Ecole italienne, avec Fuci, Cannavo, Barison, Ballarin et Vincenzetto.

Technique habituelle de Le Cocq, de Nice :

La situation de l'hypophyse au centre de l'hémisphère crânien facilite singulièrement l'emploi des rayons X, en permettant de faire converger sur elle des faisceaux de rayons, en utilisant autant de portes d'entrée qu'on le veut.

Les cellules hypophysaires normales étant peu radiosensibles, on peut obtenir des doses élevées au niveau de la glande. Pratiquement, on se contente d'utiliser deux champs temporaux : un droit et un gauche.

Dans le but d'obtenir le meilleur rendement possible, on utilisera un appareil susceptible de fonctionner sous 200 kilovolts et les rayons seront filtrés sur 0,5 mm. de cuivre + 1 mm. d'aluminium; la distance focus peau est de 40 cm.

A remarquer que, si la substance glandulaire offre une indifférence remarquable aux rayons, il n'en est pas de

même des vaisseaux, et qu'il existe dans le crâne un riche réseau vasculaire et capillaire et des plexus choroïdes.

Donc, toute irradiation un peu intense détermine des réactions vasculaires et humorales se traduisant par de l'hypertension intracrânienne, on prévoit cela en utilisant un localisateur circulaire de 6 centimètres de diamètre.

A l'étranger, on applique des doses massives, et alors on signale des accidents postradiothérapiques : nausées, céphalées parfois très vives, augmentation des troubles oculaires, hématuries, et même thrombose du sinus caverneux avec cécité consécutive.

En France, depuis Béclère, on reste fidèle aux doses modérées, étalées dans le temps, efficaces et inoffensives.

Habituellement, on s'en tient à la dose de 500 R par séance et par champ, à raison de deux séances par semaine, et pendant les quinze premiers jours, un seul champ par séance. Dans les semaines qui suivent, si aucune réaction fâcheuse n'a été constatée, on pourra traiter deux champs par séance, jusqu'à ce que au total chacun d'eux ait reçu 3.500 à 400 R.

Ce fut bien la technique et les doses de Merle et Piéri et Sarradon.

Après de telles réflexions sur l'indication de la radiothérapie hypophysaire et sur sa technique, que conclure sur l'avenir de ces malades ?

Le Professeur Aubertin dit, avec juste raison, qu'on doit encore attendre quelques années avant de juger l'efficacité de cette thérapeutique, qui n'est pas exempte d'ennuis, car nous notons chez les malades des observations II et VIII, une plaque d'alopécie, consécutive aux irradiations. Ces deux observations furent publiées, à quelques mois d'intervalle, au cours de l'année 1935, par conséquent, elles sont relativement récentes.

Nous terminerons ce chapitre en disant que, dans certains diabètes insulino-résistants, la radiothérapie hypophysaire a donné des résultats encourageants, mais qu'on doit attendre encore quelques années avant de juger définitivement l'efficacité d'un pareil traitement.

CHAPITRE VI

L'HYPOPHYSECTOMIE DANS LE TRAITEMENT DE CERTAINS CAS DE DIABETES PANCREATIQUES

L'hypophysectomie dans le traitement du diabète pancréatique n'a été tentée qu'une seule fois, et ce sont MM. Chabanier, P. Puech, Lobo Onell et Mlle Leru qui entreprirent avec succès cette opération, que beaucoup de cliniciens considèrent comme une « folie chirurgicale ».

Ces auteurs étaient dans les très justes déductions scientifiques qu'on avait jusqu'en 1936.

Un an avant la grande opération de P. Puech, R. Rivoire disait :

« L'ablation de l'hypophyse n'a pas encore été essayée dans le traitement du diabète; cependant à la suite des expériences de B.-A. Houssay, une pareille tentative s'impose, et mériterait d'être faite dans un cas de diabète insulino-résistant. On sait, en effet, que maintenant l'ablation de l'hypophyse, si elle détermine des troubles métaboliques et endocriniens multiples et intenses, est compatible avec une très longue survie; d'autant que l'apparition de la plupart de ces troubles peut être empêchée par l'opothérapie hypophysaire. Il n'est pas invraisemblable de prévoir un proche avenir où le traitement du diabète sera entré dans le domaine de la neuro-chirurgie. »

De même tous les amirables travaux de B.-A. Houssay et ses élèves et de L. Képinov sur l'hypophysectomie et la glycémie, sur l'hypophysectomie et la diminution de résistance

à l'insuline, n'étaient faites que pour tenter les neurochirurgiens.

C'est alors que, trouvant un cas adéquat, les auteurs français tentèrent, avec de bons résultats, l'ablation de l'hypophyse, tant normale au point de vue radiologique qu'histologique, et c'est là l'intérêt essentiel de leur observation, car elle montre que la seule suppression de l'effet antagoniste exercé par la sécrétion hypophysaire normale vis-à-vis de l'action de l'insuline peut suffire à corriger, de façon incomplète assurément, mais cependant appréciable, l'insuffisance de l'insulinémie, qui est à la base du diabète.

Toujours dans le même ordre d'idées, nous dirons que ce diabète a été modifié consécutivement à l'ablation de l'hypophyse. Modification heureuse, incomplète, mais nette, tout comme dans les observations de Merle et Piéri-Sarradon.

En effet, le sujet de Puech n'est pas mort de son choc opératoire ou de ses suites, mais d'une vieille tuberculose contractée auprès de son père. On ne peut nier, en effet, que, du 4 novembre 1934, jour de l'ablation des fils, jusqu'en mars 1935, cet homme avait ressenti une nette amélioration de son état.

On lui faisait seulement 70 unités d'insuline par jour, dose réduite de plus de moitié comparativement à celles injectées auparavant; de même, sa glycémie s'était abaissée à des chiffres nettement inférieurs à ceux présentés avant l'opération; enfin, la glycosurie variait entre des traces et 30 grammes.

Il est vraiment désastreux que ce sujet ait été emporté par sa dernière poussée pulmonaire, sans quoi les auteurs auraient pu nous munir de détails beaucoup plus instructifs, et peut-être même imposer leur intervention d'une manière nette, alors qu'elle est discutée et laisse un doute sur l'efficacité de son action.

De cette observation nous pouvons cependant tirer des conclusions très intéressantes sur les indications et contre-indications de l'hypophysectomie dans le diabète.

a) On sait maintenant que l'hypophysectomie peut être tentée, malgré les gros risques qu'elle comporte et qui sont :

1° l'opération chez un diabétique atteint d'insulino-résistance;
2° choc opératoire;
3° l'ablation d'un organe aux rôles multiples.

b) On sait, maintenant, que l'hypophyse doit être enlevée dans certains cas de diabète seulement. Et ces cas correspondent aux *grands diabètes insulino-résistants*, chez lesquels :

1° ni des doses massives d'insuline, ni un régime sévère, n'ont pu donner une amélioration, mais bien au contraire des accidents d'hypoglycémie : amaigrissement excessif, acétonurie;
2° ni chez lesquels une irradiation hypophysaire légitimée par l'insulino-résistance n'a donné aucune amélioration, qui doit toujours passer, dans ces cas, avant l'hypophysectomie.

C'est devant ces deux échecs :

— échec de l'insuline et du régime;
— échec de l'irradiation hypophysaire,

et devant la progression continue des accidents alarmants présentés par ces sujets, accidents attentant à la sûreté de leur vie, que l'hypophysectomie doit être décidée.

On voit alors que, dans ces cas, l'hypophysectomie nous apparaît absolument comme une thérapeutique d'exception.

Comment pratiquer cette hypophysectomie ?

Nous ne donnerons aucun mode opératoire à ce sujet, car nous ne sommes pas qualifié pour émettre pareille technique. C'est aux neuro-chirurgiens. Et nous remarquons que celle employée par P. Puech n'a pas été trop traumatisante et n'a pas été suivie de choc opératoire.

Nous ne donnerons donc aucun détail sur le genre d'intervention de l'hypophysectomie. Nous avons voulu poser, de façon systématique, son indication opératoire.

CHAPITRE VII

OBSERVATIONS

Observation 1.

(H. Chabanier, P. Puech, C. Lobo-Onnell et E. Leru.)

Sur le premier cas d'hypophysectomie.

Mon... (Roger), né le 4 octobre 1912, a présenté jusqu'en 1927 une santé normale à tous égards. En particulier, son développement physique et intellectuel s'effectuait normalement, quand, au début d'octobre 1927, à l'occasion d'un gros rhume avec laryngite, un diabète grave se déclencha brutalement avec soif et faim intenses, polyurie (8 litres), et glycosurie importante (184 grammes par vingt-quatre heures).

Un traitement diabétique fut entrepris, qui, d'ailleurs, n'empêcha pas la glycosurie de s'élever.

En juillet 1928, accentuation de la glycosurie (246 grammes) et de l'acétonurie, et début de coma, dissipé par l'insuline.

Nous voyons le patient le 14 août 1928. Sujet amaigri, très asthénique. Depuis l'éclosion du diabète, arrêt du développement, qui devait persister par la suite en dépit du traitement.

Glycémie, 3 grammes; glycosurie, 100 grammes; acétonurie, 2 grammes.

Début d'un traitement méthodique et régulier par l'insuline avec un régime comportant 80 grammes d'hydrates de carbone, sous surveillance régulière du sang et des urines.

Reprise rapide du poids et des forces. Cependant, jusqu'en janvier 1929, la glycémie demeure entre 3 grammes et 3 g. 10;

la glycosurie oscille entre 80 et 90 grammes; seule l'acétonurie a disparu.

Sous l'influence de l'accentuation progressive de la dose d'insuline journalière jusqu'à 120 unités, la glycémie s'abaisse entre 1 g. 75 et 2 g. 20, la glycosurie entre 0 et 5 grammes, l'acétonurie reste nulle. Excellent état général.

A partir de juillet 1930, les choses se modifient : pour maintenir le résultat acquis, les doses d'insuline doivent être élevées à 140, puis 150 unités.

Puis cette dernière dose même n'empêche pas la glycémie de reprendre son ascension à partir de janvier 1932, tandis que la glycosurie se redresse entre 10 et 40 grammes et que l'acétonurie fait à nouveau son apparition.

Cette évolution nouvelle coïncida avec l'instauration d'une tuberculose pulmonaire contractée par le malade auprès de son père, vieux cavitaire (il devait mourir en avril 1932) : fièvre, amaigrissement, bacilles de Koch dans les crachats, infiltration des deux sommets, surtout marquée à droite.

Le patient fut alors hospitalisé, et l'on essaya de rétablir son équilibre au point de vue diabétique. Mais alors on se heurta à la difficulté suivante : chaque fois que l'on voulait élever la dose journalière d'insuline au-dessus de 180 unités, des accidents hypoglycémiques survenaient, de type comitial, dont certains d'une intensité particulièrement marquée, cependant que la glycémie et la glycosurie demeuraient à peu près inchangées.

Entre temps la fièvre s'atténuait.

Vers mai 1932, les examens de crachats demeuraient négatifs. Le patient quittait l'hôpital en juillet 1932, dans un état général des plus favorables, mais conservant une glycémie de l'ordre de 3 grammes à 3 g. 50 et une glycosurie oscillant entre 5 et 50 grammes, toujours pour une ration en hydrates de carbone de 80 grammes, la dose d'insuline variant entre 150 et 170 unités.

Les choses se maintenaient de la sorte jusqu'en juillet 1934. A ce moment, sans cause apparente, nouvelle ascension de la glycémie aux environs de 4 grammes et de la glycosurie entre 80 et 110 grammes, et réapparition de l'acétonurie.

Un nouvel essai d'accentuation des doses d'insuline ne produisit qu'une baisse légère de la glycémie et de la glycosurie et entraîna à plusieurs reprises des accidents sérieux, consistant essentiellement en crises épileptiformes, brutales, avec sueurs profuses, et suivies d'une fringale violente lorsque, la crise épilelptiforme terminée, le malade reprenait conscience. Enfin, ajoutons que la réaction de B.-W. effectuée à plusieurs reprises s'est constamment montrée négative.

En somme, nous nous trouvions donc en présence d'un diabétique grave chez lequel une réduction de l'état diabétique apparaissait comme particulièrement désirable, étant donné l'existence d'une tuberculose pulmonaire, en veilleuse naturellement, mais non éteinte.

Or, précisément, cette réduction était pratiquement impossible à obtenir : en dépit des doses élevées d'insuline appliquée, l'état diabétique allait en s'aggravant progressivement, et l'on était arrêté au surplus, dans la progression des doses d'insuline, par des réactions hypoglycémiques sérieuses.

C'est alors que, pour les raisons exposées ci-dessus, l'hypophysectomie fut décidée :

Le 29 octobre 1934, ablation de l'hypophyse antérieure par l'un de nous (P. Puech) dans le service de M. le Docteur Clovis-Vincent.

Position couchée. Anesthésie locale, un volet frontal droit est rabattu. La dure-mère est incisée. La région frontale ainsi exposée est anormale : aspect typique d'arachnoïdo-piemérite séreuse cérébrale.

L'arachnoïde est épaissie, dépolie. Les espaces arachnoïdiens sont anormalement gorgés de liquide. Les méninges, dures et molles ainsi que les circonvolutions, sont anormalement hypervascularisées. Cet aspect de méningite séreuse apparaît également lorsque l'écarteur soulève le lobe frontal. La citerne chiasmatique, anormalement remplie de liquide, est ouverte. Les nerfs optiques et le chiasma sont exposés. Dans l'espace interoptochiasmatique on voit la carotide gauche qui dessine une courbe impressionnante sur la tente de l'hypophyse.

Très progressivement et avec prudence, elle est poussée vers la gauche. Le lobe glandulaire de l'hypophyse est ainsi exposé. On voit également la tige pituitaire s'enfoncer dans l'orifice duremérien de la tente.

Incision de la tente dure-mérienne de l'hypophyse à partir de l'orifice de la tige, d'abord latéralement, de part et d'autre de celui-ci, puis en avant, jusqu'au sinus circulaire. Le lambeau dure-mérien est fait à l'aide d'un fin crochet construit spécialement à cette occasion et de l'électro-coagulation.

On découvre ainsi la face supérieure du lobe antérieur à l'aide d'une curette fine; le lobe antérieur est alors soigneusement cureté.

On taille ainsi une cavité de la taille d'un noyau de noisette. Un clips est alors placé au point où le curetage s'arrête (ceci à titre de repère pour un examen radiologique postopératoire).

Bien qu'il ne se soit produit aucune hémorragie, un fragment du muscle temporal est placé au fond de la cavité dans le but suivant : malgré le soin qui a été apporté au curetage, il n'est pas sûr que des éléments glandulaires ne persistent pas accolés à la capsule dure-mérienne en avant, au lobe postérieur en arrière.

Le fragment du muscle est placé dans l'espoir de réactions qu'il peut créer à ce niveau, et qui rendront les restes glandulaires plus sensibles à la radiothérapie, dans le cas où celle-ci apparaîtrait comme ultérieurement nécessaire.

Suture complète de la dure-mère, remise en place du volet; fermeture ordinaire.

Suites opératoires. — Aucun trouble pendant l'opération, en particulier aucune perturbation des mécanismes neuro-hypophysaires connus. Excellent état le jour de l'intervention.

Dans l'après-midi du 31 octobre, crise de type comitial avec sueurs (c'est la dernière crise de ce type que devait présenter le patient).

Dans le doute, le patient est aussitôt transporté à la salle d'opération, le volet rabattu; la région opératoire est dans l'état où on l'avait laissée. Pas d'hématome.

Les fils sont enlevés le 4 novembre. Le malade se lève quinze

jours après l'opération et est transféré dans le service de M. Monier-Vinard, où nous avons continué à le suivre, en instaurant à nouveau le régime et les doses d'insuline en usage aussitôt avant l'intervention.

Nous avons alors observé, à plusieurs reprises, des crises d'hypoglycémie banale et sans gravité, qui nous ont obligé à réduire progressivement la dose d'insuline aux environs de 70 à 80 unités par jour.

Malgré cette diminution, le taux de la glycémie oscilla dans des limites nettement inférieures à celles observées auparavant (entre 0 g. 75 et 2 g. 20); de même la glycosurie varia entre des traces et 30 grammes. Cet état se maintint jusqu'en mars 1935. A ce moment, reprises évolutives des lésions pulmonaires avec expectorations bacillifères, fièvre à grandes oscillations, poussées diabétiques avec acétonurie.

Amaigrissement rapide. Asthénie. Mort le 15 avril 1935.

Observation II.

(E. Merle, de Clermont-Ferrand, janvier 1935.)

Cas d'un diabète grave insulino-résistant. — Réduction brusque de l'insulino-résistance par irradiation de la région hypophysaire.

Mme P..., 31 ans, de constitution robuste et sans autres antécédents pathologiques qu'une fièvre typhoïde à 10 ans, se sentant très fatiguée et ayant beaucoup maigri, consulte un médecin en octobre 1932. On découvre dans les urines une abondance de sucre et de l'acétone. Elle est aussitôt soumise à un régime et traitement insulinique qui l'améliore rapidement. Mais, sans surveillance médicale, elle continue le traitement prescrit au début, régime sévère de 30 unités d'insuline quotidienne, dose qui, après observation et mise au point du régime, avait tout d'abord été

insuffisante. Mais, au bout de quelques mois elle perdit ses forces. Je la vis pour la première fois le 23 juillet 1933 : elle était en état de précoma, ayant perdu plus de 10 kilos, asthénique, anorexique, légèrement dyspnéique. Réaction de Gehrardt très intense; glycémie, 2,88; glycosurie à 140 grammes pour un régime de moins de 100 grammes d'hydrate de carbone. Poids, 47 kilos. Admise à l'hôpital, elle est soumise à un régime de 120 grammes d'hydrate de carbone et à 120 unités d'insuline quotidienne. Après huit jours, l'acétone disparaît des urines, le poids remonte et l'état général s'améliore rapidement.

Le douzième jour du traitement, la glycémie est de 2 g. 20, mais la tolérance hydrocarbonée reste très faible; la glycosurie, très oscillante malgré la fixité du régime, varie de 80 à 60 grammes. La polyurie reste modérée pendant quelque temps entre 1 litre 1/2 et 2 litres. Polyphagie et polydipsie sont également modérées.

Le 2 octobre, la malade a repris 12 kilos. Les urines sont sans acétone, la glycémie est de 2 g. 48, mais pendant tout le mois d'octobre, la tolérance hydrocarbonée ne s'améliore pas sensiblement, la malade restant à un régime de 100 grammes d'hydrate de carbone et à 100 unités d'insuline. Les marques d'insuline ont été changées plusieurs fois sans résultat appréciable. Le 7 novembre, on tente une réduction des hydrates de carbone à 60 grammes en portant l'insuline à 120 unités. La glycosurie baisse à 40 grammes, la glycémie à 2 g. 10, mais les corps cétoniques réapparaissent abondants dans les urines, la malade maigrit, perd ses forces, et des accidents de type hypoglycémique très nets se produisent presque après chaque piqûre. La malade est alors remise au bout de peu de jours à 100 grammes d'hydrate de carbone et à 140 unités d'insuline. L'acétone disparaît rapidement; la reprise de poids, un moment interrompue, se poursuit (59 kilos le 30 novembre).

Mais la glycosurie ne baisse que dans des limites restreintes (50 à 70 grammes). De légers accidents hypoglycémiques se renouvellent fréquemment, mais l'état général reste bon. Du 16 au 27 décembre, sans autre modification du traitement, on adjoint quotidiennement aux 140 unités d'insuline, 0 g. 02 de vagotonine,

sans que cette adjonction produise d'effet quelconque sur la glycosurie.

Le 1er janvier 1934, un épisode grippal provoque une réapparition des corps acétoniques dans les urines, avec légère chute du poids et réascension de la glycosurie.

Insuline : 160 unités; la glycosurie baisse à 30 grammes. Petits accidents d'intolérance insulinienne.

Le 20 janvier 1934, on tente de diminuer l'insuline, mais on constate aussitôt une réascension de la glycosurie entre 80 et 120 grammes.

Le 6 février, on commence les irradiations hypohysaires, après avoir constaté que chaque époque menstruelle (de caractère normal) était accompagnée d'une forte glycosurie, fait qui ne laissait aucun doute sur l'intervention d'un facteur endocrinien antagoniste de l'action de l'insuline.

Les irradiations ont été faites au cours de février et mars par le Docteur Dechambre, radiologistes des hôpitaux de Clermont, dans les conditions suivantes :

Elles ont été appliquées sur la région hypophysaire, porte d'entrée à droite et à gauche. Sur chaque porte d'entrée, 2.000 R en 8 séances à raison de 2 faites par semaine. Voltage, 150.000 volts; infiltration, 5/10 Cu et 2/10 Al. Aucune réaction locale au cours du traitement à signaler, sauf, après le traitement, une plaque temporaire d'alopécie au niveau de chaque porte d'entrée. La dose totale cororespondait sensiblement au tiers de la dose stérilisante pour l'ovaire, c'est-à-dire à une action freinatrice, mais non destructive de l'hypophyse.

Le résultat est presque immédiat et surprenant, dès la seconde irradiation; le taux de la glycosurie tombe à 10 grammes. L'insuline est alors progressivement abaissée, bien que les accidents hypoglycémiques aient disparu, à 120, puis 100, puis 80, puis 60 unités; malgré cette baisse rapide, le taux de la glycosurie oscille entre 10 et 40 grammes. Le poids continue à augmenter; il est de 68 kilos le 6 avril, soit un gain de 21 kilos, depuis le début du traitement (juillet 1933). L'état général reste excellent.

La malade s'occupe activement des menus travaux du service hospitalier.

Les règles, qui auraient dû se produire le 6 mars et le 3 avril, furent supprimées. Le 6 mars, aucun incident, mais, le 3 avril (le traitement radiothérapique étant arrêté), on constate à cette occasion une poussée temporaire de glycosurie avec acétonurie.

La malade quitte le service le 23 avril dans un état général excellent. Glycémie, 2,7. On lui prescrit un régime de 100 grammes d'hydrate de carbone et 60 unités d'insuline, en l'exhortant à se soumettre à une surveillance médicale régulière. Ce départ ne nous a pas permis de poursuivre davantage, comme nous l'aurions voulu, la cure entreprise.

Nous avons pu suivre cependant à peu près régulièrement cette malade jusqu'à ce jour et constater le maintien des résultats obtenus. La glycosurie s'est maintenue aux environs de 20 grammes; l'acétonurie n'a pas reparu; le poids est resté à peu près stationnaire, la malade n'a pas cessé de mener une vie active de ménagère, mais en évitant toute cause de surmenage. Les règles ont réapparu le 26 juin, extrêmement abondantes et prolongées. Puis elles ont disparu le mois suivant, cette fois par suite d'une grossesse qui s'est d'ailleurs terminée par une fausse couche de deux mois environ, avec identification de l'œuf (les irradiations hypophysaires ne sont peut-être pas étrangères à la genèse de cette fausse couche). A cette occasion, réapparition momentanée de l'acétonurie, réascension passagère de la glycosurie, perte légère de poids.

L'état actuel est le suivant : régime à 100 grammes d'hydrate de carbone; poids, 62 kilos; glycosurie, 10 à 30 grammes; insuline, 60 unités; la malade mène une vie normale et prend de plus en plus l'habitude, très imprudente d'ailleurs, d'espacer les examens médicaux, malgré notre insistance.

Ajoutons que cette malade ne présente aucun symptôme d'acromégalie. La radiographie du crâne a montré une selle turcique normale.

L'examen clinique des divers appareils rénal, cardio-vasculaire, pulmonaire, nerveux, s'est toujours montré négatif.

Observation III.

(L. Langeron, de Lille.)

Diabète sévère traité par la radiothérapie hypophysaire.

L... (Joseph), 60 ans. Diabète datant de plusieurs années; manifestations pulmonaires remontant à quelques mois, amaigrissement, mauvais état général.

Areflexie tendineuse, gros foie, rien au cœur, tension 14/7; signes pulmonaires bilatéraux avec bacilles de Koch dans les crachats, température irrégulière, pas d'albuminurie. Avec un régime comportant 100 grammes d'hydrate de carbone et 35 à 40 unités d'insuline par jour (faites en raison du mauvais état général et pour ne pas le soumettre à un régime trop rigoureux), il présente :

Glycémie, 3 g. 40;
Glycosurie, 156 g. par vingt-quatre heures;
Acidose, néant;
Diurèse, 5 litres.

Le malade est laissé au même régime et à la même dose quotidienne d'insuline.

Il reçoit du 5 juin au 3 juillet 1935 8 séances de radiothérapie hypophysaire.

Le 5 juillet, on note :

Glycémie, 2 g. 52;
Glycosurie, 76 g. par vingt-quatre heures;
Acidose, néant;
Diurèse, 2 litres au lieu de 5.

Le malade, dans un état précaire, est mort un mois et demi après, de sa tuberculose pulmonaire.

Observation IV.

(L. Langeron, de Lille).

Cas d'un diabète grave amélioré par la radiothérapie hypophysaire.

D... (Augustine), 36 ans, diabète d'apparences sévères, remontant à quelques mois et découvert au cours d'une grossesse; la quantité de sucre aurait été de 100 grammes par jour, avec une diurèse de 2 litres.

Examen viscéral négatif. Tension 16/8.

A l'entrée :

Glycosurie par litre, 62 g. 50;
Glycosurie par vingt-quatre heures, 131 g. 25;
Acidose, néant.

Après trois jours d'un régime comportant 105 grammes d'hydrates de carbone, on trouve :

Glycosurie par vingt-quatre heures, 135 g.;
Acidose, présence;
Urée sanguine, 0 g. 50;
Glycémie, 2 g. 32.

Après 70 unités d'insuline quotidienne, on fait baisser la glycosurie à 22 grammes par litre.

Glycosurie, 35 grammes par vingt-quatre heures;
Glycémie, 2 g. 50.

Avec le même régime et la même dose d'insuline, on fait en plus 4 séances de radiothérapie hypophysaire, et on a alors :

Glycémie, 2 g. 50;
Glycosurie, 35 g. par vingt-quatre heures;
Diurèse, 1 l. 500 environ.

La malade quitte alors le service.

Observation V.

(L. Langeron, de Lille, 1935.)

Cas d'un diabète très grave, bien amélioré par la radiothérapie hypophysaire.

D... (Léon), 28 ans. Atteint d'un diabète très grave avec crises comitiales.

Aréflexie tendineuse. Examen viscéral négatif, tension 14/6. Ponction lombaire : liquide clair, tension couché de 14, pas de blocage, 0 g. 38 d'albumine, 0 g. 6 lympho, sérologie négative pour la syphilis.

Diurèse, 8 litres;
Glycosurie pour 100 grammes, 71 g. 42;
Glycosurie par vingt-quatre heures, 571 g. 36;
Acidose, présence;
Glycémie, 5 grammes.

Sans insuline. On lui fait quatre séances de radiothérapie hypophysaire.

Diurèse, 8 litres;
Glycosurie par vingt-quatre heures, 475 grammes;
Acidose, néant;
Glycémie, améliorée.

Le malade quitte le service.

Observation VI.

(S. Romano, oct. 1933, in *Rassegna internazionale di Clinica e Therapia.*)

Cas d'un diabète pur et simple amélioré par la radiothérapie hypophysaire.

Sujet de 27 ans, atteint d'un diabète grave, très amélioré par les irradiations de l'hypophyse. La glycosurie est passée de

70 grammes par litre à l'état de traces, la glycémie réduite de 3 g. 17 à 2 g. 21.

Romano a vu au bout d'un an le syndrome diabétique reparaître, mais résistant au traitement insulinique.

Observation VII.

(Boschi (Gaetane), Professeur de neurologie à Padoue).

Cas d'un diabète guéri par la radiothérapie profonde de l'hypophyse.

Il s'agit d'une femme de 71 ans, vue le 11 avril 1928 par le professeur Gaetane Boschi. Cette femme sait qu'elle est diabétique; tous les médecins qui l'avaient vue l'avaient trouvée affectée d'un diabète pur et simple.

Lors de la consultation de Boschi, cette malade prenait une alimentation antidiabétique et recevait des injections d'insuline à doses modérées, qui d'ailleurs avaient apporté une réduction assez considérable dans le taux de la glycosurie.

Le 11 avril, à l'examen, le sujet présente une glycosurie de 100 grammes p. 1.000, et, interrogée en détail, elle fait connaître les particularités suivantes :

Depuis plusieurs années, elle est sujette à des périodes de polyurie et de polydipsie. Femme de sentiments moraux très élevés, elle confesse avoir cependant conçu des aspirations amoureuses platoniques, mais sans avoir jamais éprouvé de tendances érotiques physiques. Ménopause à 46 ans.

Facies adénoïdien, la malade a la bouche ouverte en dormant. Etat de nutrition assez bon; un léger degré d'embonpoint flasque.

La selle turcique présente des modifications de peu d'importance. Les dimensions sont très légèrement supérieures de 1 à 2 millimètres aux dimensions normales. Mais les contours sont nets et la densité apparaît normale. La radiographie avait été pratiquée par le Professeur Vespignani.

C'est alors qu'on supprime l'insuline, qu'on autorise une ali-

mentation moins réduite comme qualité, mais plus réglementée par la quantité; un jour de jeûne par semaine est ordonné et un peu de gymnastique médicale dans la mesure du possible, vu le grand âge de la malade; j'obtiens alors une réduction de 30 p. 100 de la glycosurie.

A ce moment, devant cet ensemble de phénomènes, le Professeur Boschi fut conduit à tenter une inhibition radiologique de la glande (12 mai 1928).

Le radiologue (Professeur Vespignani) appliqua la radiothérapie hypophysaire profonde en deux séances, à moins d'un mois d'intervalle.

Dès la seconde séance, Boschi constate la disparition complète de glucose dans les urines. Par la suite, cette dame, réexaminée à intervalles réguliers et encore récemment, présente une glycémie normale, une glycosurie égale à 0.

Son régime est moins sévère et elle se sent pleine de forces.

Nous notons également que Hutton a eu de nombreux succès de radiothérapie hypophysaire chez des cas de diabète pur et simple.

Observation VIII.

(Par J. Piéri et P. Saradon, de Marseille.)

Diabète grave insulino-résistant. — Réduction notable de l'insulino-résistance par la radiothérapie hypophysaire.

Il s'agit d'un jeune homme de 22 ans exerçant la profession d'employé de magasin. Il est entré dans notre salle, le 22 janvier 1935, pour amaigrissement, polyurie, polydipsie, polyphagie.

Le début de ces symptômes remonte au commencement du mois dernier, et ils consistent en :

1° *Troubles généraux.* — L'asthénie physique et intellectuelle attire tout d'abord l'attention du malade, qui perd son poids et constate, en quinze jours, un amaigrissement de 7 kilos.

2° *Troubles digestifs.* — Le sujet a une faim inaccoutumée depuis le début de décembre. Il fait plusieurs repas par jour, avec prédilection pour les mets carnés, sans jamais l'assouvir; à cette polyphagie s'ajoute une polydipsie également marquée : le malade absorbe 7 à 8 litres d'eau par vingt-quatre heures.

3° *Troubles urinaires.* — Les mictions sont fréquentes (une dizaine de fois par jour) et abondantes; la polyurie absorbe 5 à 6 litres par vingt-quatre heures.

Antécédents. — Les antécédents héréditaires n'offrent aucun intérêt; par contre, certains de ses antécédents pathologiques sont à citer : le sujet a présenté, il y a exactement deux ans, une crise particulièrement sévère de la maladie rhumatismale avec atteinte articulaire et cardiaque (insuffisance mitrale). Soumis au traitement intensif, elle a rétrocédé assez rapidement et n'a plus reparu depuis. L'examen clinique de ce malade ne présente aucune particularité à retenir. Signalons toutefois un souffle intense d'insuffisance valvulaire, en jet de vapeur, siégeant au niveau de l'orifice mitral et s'irradiant vers l'aisselle.

A son entrée à l'hôpital, le malade pèse 60 kg. 200.

L'examen des urines nous donne à cette date :

Sucre, 77 grammes par litre;
Acétone, 0,04;
Albumine, néant;
Glycémie, 3 g. 15;
Diurèse par vingt-quatre heures, 3 l. 500;
B.-W., négatif.

La numération globulaire est normale, ainsi que la formule leucocytaire.

Devant un tel diabète, qui s'avérait grave de par les facteurs étiologiques (sujet jeune et pancréatite sans doute d'origine rhumatismale), de par la glycémie élevée et la teneur importante de sucre dans l'urine ainsi que la présence d'acétone, un traitement insulinique, suivi d'un régime classique, est aussitôt institué.

Chaque semaine, les résultats obtenus sont notés, recherche de la glycosurie, de la glycémie. Chaque jour, l'on porte sur la

feuille de température la quantité d'urine émise en vingt-quatre heures. Toutes les semaines, enfin, le malade est pesé.

DATES	UNITÉS INSULINE	POLYURIE en LITRES	GLYCÉMIE en GRAMMES	GLYCOSURIE en GRAMMES	ACÉTONÉMIE	POIDS en KILOGS
22 Janvier.....	20	3,500	3,15	77	0,04	60,200
23 —	40	3,500				
24 —	60	3,500				
25 —	80	3 »				
26 —	100	2,500				
27 —	120	2,500				
28 —	120	1,500	1,80	—	traces	58,500
29 —	120	1,500				
30 —	100	1 »				
31 —	100	1,500				
1er Février.....	80	1,500				
2 —	60	1,500				
3 —	60	1,500				
4 —	80	2 »	3,50	84	traces	57
5 —	80	2 »				
6 —	80	2 »				
7 —	80	2 »				
8 —	60	2 »				
9 —	40	1,500				
10 —	40	1,500				
11 —	40	1,500	3,05	84	traces	58
12 —	arrêt de l'ins.	2 »				
13 —	—	2 »				
14 —	—	2 »				
15 —	—	2,500				
16 —	—	2,500				
17 —	—	2 »				

A partir du 11 février, devant certains troubles hypoglycémiques présentés par le malade (bouche très sèche, haleine fétide, douleurs solaires intenses) et surtout devant le peu de résultats obtenus (glycémie et glycosurie aussi importantes qu'au début, malgré les doses d'insuline élevées), on arrête le traitement insulinothérapique.

On essaie alors pendant deux semaines, du 17 au 26 février, de renforcer l'action insuffisante de l'insuline par de la synthaline B. Les résultats ne sont pas plus brillants. La polyurie varie entre 2 l. 500 et 3 litres.

Le 26 février, la glycosurie est de 50 grammes; la glycémie est de 3 grammes; traces d'acétone. Poids, 59 kilos.

Devant ce cas vraiment manifeste d'insulino-résistance, nous prescrivons quelques séances d'irradiation de la région hypophysaire.

Après un examen radiographique de la selle turcique, où l'on ne note aucune particularité anatomique, et après l'examen du fond de l'œil, qui s'avère normal, nous envoyons notre malade au Centre de Sainte-Marguerite, où le Docteur Huguet, radiologiste en chef des Hôpitaux, pratique l'irradiation dans les conditions suivantes : 6 séances, au rythme de 2 par semaine : 7.500 R sur les portes d'entrée droite et gauche; voltage, 150.000 volts; filtration, 5/10 de cm.; 2/10 Al.

Au cours du traitement, signalons l'apparition d'une plaque alopécique gauche et d'une céphalée bitemporale tenace.

Les résultats obtenus au cours du traitement physiothérapique sont consignés dans le tableau suivant. Bien entendu, pas de cure insulinique pendant celui-ci.

DATES ET SÉANCES	POLYURIE en LITRES	GLYCÉMIE en GRAMMES	GLYCOSURIE en GRAMMES	ACÉTONÉMIE	POIDS en KILOGS
1er Mars : 1re séance.....	2,500	2,50	50	traces	58,500
2 — —	2 »				
3 — —	2 »				
4 — 2e séance.....	2 »				
5 — —	1,500				
6 — —	1,500				
7 — —	1,500				
8 — 3e séance.....	1,500	2,50	45	absences	58,500
9 — —	1,500				
10 — —	1,500				
11 — 4e séance.....	1,500				
12 — —	1,500				
13 — —	2 »				
14 — 5e séance.....	1,500				
15 — —	1,500	2 »	40	absence	58,500
16 — —	1,500				
17 — —	1,500				
18 — 6e et dernière séance.....	1,300				

Du 19 mars, c'est-à-dire le lendemain de la dernière séance radiothérapique au 25 mars, on fait quotidiennement une injection de rétropituitrine.

Voici les résultats obtenus :

DATES	POLYURIE en LITRES	GLYCÉMIE en GRAMMES	GLYCOSURIE en GRAMMES	ACÉTONÉMIE	POIDS en KILOGS
19 Mars.....	1 »	2,50	43	Absence	50
20 —	1,500				
21 —	1,500				
22 —	1,500				
23 —	1,500				
24 —	1,500				
25 —	1,500				

A partir du 25 mars, on commence, à nouveau un traitement à l'insuline, et voici les derniers résultats obtenus alors :

DATES	DOSES	POLYURIE en LITRES	GLYCÉMIE en GRAMMES	GLYCOSURIE en GRAMMES	ACÉTONÉMIE	POIDS en KILOGS
26 Mars.....	80	1,500	2,50	43	absences	57
27 —	40	1,500				
28 —	60	1,500				
29 —	80	1,500				
30 —	100	1,500				
31 —	100	1 »				
1er Avril	100	1 »				
2 —	100	1 »	1,50	5	néant	58,500
3 —	100	1 »				
4 —	100	1 »				
5 —	100	1 »				
6 —	100	1 »	1,75	5,20	néant	60 »
7 —	100	1 »				
8 —	100	1 »				
9 —	100	1 »	2,05	5,20	néant	6 ,200
10 —	100	1 »				
11 —	100	1 »				
12 —	20	1 »				
13 —	20	1 »				
14 —	20	1 »				
15 —	20	1 »				
16 —	20	1 »	2,20	13	néant	60,200
17 —	20	1 »				
18 —	20	1 »				
19 —	20	1 »				
20 —	20	1 »				
21 —	20	1 »				
22 —	20	1 »				
23 —	20	1 »	1,50	13	néant	59,800
24 —	20	1 »				
25 —	20	1 »				
26 —	20	1 »				
27 —	20	1 »				
28 —	20	1 »				
29 —	20	1 »				
30 —	20	1 »	1 ,75	13	néant	60,200

Nous arrêtons cette observation à la fin d'avril.

Actuellement, l'état de ce malade est excellent, son poids est passé de 57 kilos à 60 kg. 600, sa glycémie est à 1,75, sa glycosurie est de 13 grammes; absence d'acétone; la polyurie de 5 litres est maintenant de 1 litre, et se maintient ainsi depuis plus de trois mois. Les doses d'insuline ont été progressivement diminuées et, à l'heure actuelle, le malade ne reçoit plus que 10 unités par jour, par séries de 12 à 15 piqûres par mois.

CONCLUSIONS

En résumé, dans notre travail, nous avons essayé :

1° d'étudier les derniers travaux qui ont été tentés sur cette question très ardue des hormones glucidiques de l'hypophyse, et nous avons ainsi exposé de la pancréato-stimuline, de l'hormone diabétogène et de l'hormone glycogénolytique à peu près tout ce qu'on peut savoir jusqu'à ce jour, grâce aux remarquables recherches de Anselmino et Hoffmann, de B.-A. Houssay et ses élèves et de Léon Kepinov;

2° d'étudier le rôle de ces hormones en clinique pancréatique et dans le métabolisme des glucides;

3° d'en déduire un traitement adéquat, en confirmant ces déductions d'observations présentées à ce jour par divers auteurs français et étrangers.

C'est ainsi que nous avons alors envisagé la possibilité de l'utilisation de la pancréato-stimuline dans certains cas de diabètes que nous avons définis. Emploi qui ne pourra être tenté que lorsque la préparation de cette hormone aura été poussée plus avant, car nous savons qu'on éprouve actuellement de très grandes difficultés pour la séparer de la cortico-stimuline, qui freine son action. Et, avec R. Rivoire, nous dirons que nous ne désespérons pas de voir cette hormone utilisée dans des cas cliniques limités, mais qui existent.

C'est ainsi que nous avons étudié ensuite l'irradiation hypophysaire dans certains cas de diabètes.

Nous avons réuni sept observations à ce sujet et nous avons indiqué les cas opératoires de ce traitement physiothérapique en nous basant sur les travaux du Professeur Aubertin.

Cette question, nous le voyons, est maigre d'expérimentation, et cependant, il y a huit ans que Boschi — en 1929 — tentait ses premières irradiations sur une malade (obs. VII). Il est vrai qu'on a obtenu des résultats, non pas éclatants, imposant de façon formelle l'irradiation hypophysaire, mais réellement encourageants.

D'ailleurs, il faut bien convenir que si cette expérimentation est maigre, les cas de diabètes pancréatiques où l'irradiation hypophysaire s'impose sont très limités; et nous répéterons que ce sont des cas où on a essuyé un échec complet de l'insuline et du régime. Nous croyons que la radiothérapie, dans ces cas, ne doit pas être négligée, et qu'on doit la tenter, puisqu'elle nous apporte des améliorations que le traitement médical ne peut pas nous donner.

A côté de la radiothérapie hypophysaire, nous avons essayé de poser l'indication opératoire de l'hypophysectomie.

Ces cas sont très rares, et l'on ne doit pas enlever « le cerveau endocrinien » de Cushing, ou encore « la glande majeure », à la légère. L'hypophyse possède en effet un rôle trop important, pour pratiquer sans raison grave son ablation; c'est pour cela que nous terminerons en disant que l'hypophysectomie dans le diabète pancréatique restera toujours une thérapeutique d'exception.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Le Président,

JEANNENEY.

Vu : *Le Doyen,*

Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 6 mars 1937.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Abel (J.-J.). — Recherches physiologiques, chimiques et cliniques sur les principes actifs de l'hypophyse. *Bull. of the John's Hospital*, oct. 1924, t. XXV, n° 4.

Aubertin (E.). — L'insulino-résistance.

— L'insulinothérapie en dehors du diabète. XXI[e] Congrès de médecine, Masson, 1930.

— L'insuline. Doin, Paris, 1926.

Aubertin (E.) et Mauriac (P.). — Contribution à l'étude du traitement du diabète par l'insuline.

Piéchaud (F.) et Servantie. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 25 août 1923, n° 16, p. 593.

Aubertin (E.), Mauriac (P.) et Piéchaud (F.). — Indications et valeur pratique du traitement du diabète par l'insuline. XVII[e] Congrès de médecine, sept. 1923.

Bailey et Brenner. — Physiologie de l'hypophyse. *Bull. Soc. royale des sc. méd. nat. de Bruxelles*, n° 8 *bis*, 1923.

Binet et Roger. — *Traité de physiologie*, n° 4 : « Glandes à sécrétion interne. »

Benedetto (E. di). — Extrait hypophysaire et résistance à l'insuline. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, séance du 3 nov. 1912.

Chiaserini. — Contribution à l'étude expérimentale de l'hypophyse. *Policlinico*, nov. 1912.

Camus et Roussy. — Rapport à la Réunion neurologique : Fonctions attribuées à l'hypophyse. *Journ. de phys. et pathol. gén.*, 1922.

Cushing (Harvey). — The pituitary body and its disorders, 1922.

Colin (Rémy). — La neurocrinie hypophysaire. *Rev. franç. d'endocrinologie*, t. III, n° 4, août 1924, p. 213-218.

Crowe et Cushing (Harvey). — Effets de transplantation hypophysaire après hypophysectomie chez le chien. *Quaterly Journal of Exp. Physiol.*, 1909, t. II, p. 384-400.

Dandy et Reichert. — Etudes sur l'hypophysectomie expérimentale; effets sur la conservation de la vie. *Bull. of the John's Hopkins Hospital*, t. XXXVII, n° 1, juill. 1925.

Fiessinger (Noël). — *Journal des praticiens :* n° 7, 15 févr. 1936, p. 97-104; n° 8, 22 févr. 1936, p. 113-116; n° 9, 29 févr. 1936, p. 129-134.

Gley. — Physiologie.

— Notions sur les fonctions de la glande hypophyse chez le lapin et le chien. *C. R. Soc. de biol.*, 12 déc. 1891, p. 845.

Gavula (I.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1930, CIV, p. 601.

Houssay (B.-A.). — La accion fisiologica de las extractos hypofisarios, Buenos-Ayres, 1918.

Hanchett. — Polyurie expérimentale. *Amer. Journ. of Méd. Soc.*, t. CLXII, n° 5, p. 685, mai 1922.

Handelsmann et Horsley. — *British Medical Journal*, 1911, t. II, p. 1150.

Houssay (B.-A.) et Biasotti (A.). — Hypophysectomie et diabète pancréatique. *Arch. int. pharm. et thérap.*, 1930, 38-50.

Ehrhardt (C.). — Etude sur l'excrétion quantitative urinaire de l'hormone du lobe antérieur de l'hypophyse. *Klin. Woch.*, n° 15, 11 avril 1936, p. 514-516, d'après la traduction et reportage dans index analytique et bibliographique d'endocrinologie et d'immunologie, oct. 1936, n° 1.

Bickel (C.). — L'insuffisance hypophysaire. *Presse médicale*, n° 60, 25 juill. 1936, p. 1204, 1208.

Roussy (G.) et Mosinger (M.). — La régulation nerveuse du fonctionnement hypophysaire. *Presse médicale*, n° 79, sept. 1936, p. 1521-1523.

— Le tuber cinereum et son rôle dans les principales fonctions du métabolisme. *Annales de médecine*, mars 1933.

— 1° A propos de la neurocrinie hypophysaire directe. Soc. de biol., 26 févr. 1933. 2° A propos de la neurocrinie hypophysaire indirecte. Soc. de biol., 25 mars 1933. 3° Rap-

ports anatomiques et physiologiques de l'hypothalamus et hypophyse. *Annales de médecine*, mars 1933. 4° Sur la neurocrinie pigmentée hypophyso-thalamique. Soc. de biol., 1935, t. 129, p. 935.

— Sur le champ d'action de l'hypophyse par neurocrinie. Soc. de biol., 13 juin 1936.

— Les voies de conduction de la zone sous-thalamique. *L'encéphale*, janv. 1936.

— Etude anatomique et physiologique de l'hypothalamus. Réunion intern. neurol., *Rev. neurol.*, n° 6, 1934.

— Les corrélations anatomiques et physiologiques entre l'hypothalamus et l'hypophyse. *Bruxelles médical*, 12 janv. 1911.

— Sur la systématisation du système nerveux. *Journ. de physiol. et de pathol. gén.*, juin 1936.

— Le système neuro-végétatif préventiculaire. Soc. de neurol., 1935.

— Réactions neurales consécutives à l'hyperneurocrinie expérimentale. Soc. de biol., 22 juin 1935.

Rivoire (R.). — Corrélations hypophysaires :

I. — Hypophyse et thyroïde. *Presse médicale*, 19 sept. 1936, n° 65, p. 1466.

II. — Hypophyse et gonades. *Presse médicale*, n° 96, 1er déc. 1934, p. 1947-1949.

III. — Hypophyse et glande mammaire. *Presse médicale*, n° 11, 6 févr. 1935, p. 207.

IV. — Hypophyse et surrénales. *Presse médicale*, n° 18, 2 mars 1935, p. 344-346.

V. — Hypophyse et parathyroïde. *Presse médicale*, n° 27, 3 avril 1935, p. 528-530.

VI. — Hypophyse et pancréas. *Presse médicale*, n° 38, 11 mai 1935, p. 557-561.

Aron. — Recherches physiologiques et histologiques sur le fonctionnement et les corrélations des glandes endocrines embryonnaires chez les vertébrés. *Bull. de biol. de France et de Belgique*, t. 65, 1931, p. 438.

Anselmino-Hérold et Hoffmann. — Hypophyeuvorderlappen und Pankreas. *Klin. Woch. Sch.*, n° 32, 12 août 1933, p. 1245.

Herxeimer et Carpentier. — Ueber das verhalten der Langerhanschen zellinseler des Pankreas und die Insulinbildung nach Gangenterbindung. *Beitz. z. path. anat. u. allg. path.*, 1927, p. 270.

Anselmino et Hoffmann. — Pankreatope substanz aus dem hypophysenvorderlappen, I et II. *Klin. Woch.*, n° 37, 16 sept. 1933, p. 1433.

Wilder. — *Deutsche zeits. Nervenheik.*, t. 112, 1932, p. 192.

Llyod. — A case hypophyscal tumor with associated tumor like enlargements of the parathyroids and islands of Langerhans. *Bull. John's Hospital Hopkins*, t. 45, n° 1, 1929.

Terbrüggen. — *Münchener Medizinische Woch.*, n° 43, 27 oct. 1933.

Houssay (B.-A.) et Magdalena (A.). — Action de l'implantation et de l'ablation de la thyroïde sur l'hypophyse du crapaud. Séance 3 nov. 1932, Soc. de biol. de Buenos-Ayres.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.), di Benedetto (E.), Rietti (C. T.). — Action diabétogène des extraits antéro-hypophysaires chez les chiens. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, séance du 3 nov. 1932.

— Action de l'extrait antéro-hypophysaire sur le diabète phlorrhizinique. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, séance du 3 nov. 1932.

Houssay (B. A.) et di Benedetto (E.). — Extrait hypophysaire et résistance à l'insuline. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, séance du 3 nov. 1932.

Rathery, Froment, Derot et Mlle Jamet. — Hypoglycémie chez un diabétique. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 janv. 1934.

Binet, Vernes et Messimy. — Réactions endocriniennes chez des chiens atteints de diabète pancréatique expérimental. *C. R. Soc. de biol.*, t. 116, 1934, p. 812.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.), Rietti (C. T.). — Propriétés de la substance diabétogène antéhypophysaire. *C. R. Soc. de biol.*, t. 116, 1934, p. 327

Falta et Högler. — *Klin. Wosh.*, 27 sept. 1930.

Achard, Binet et Ribot. — Action des extraits d'organes sur l'hyperglycémie provoquée. *C. R. Soc. de biol.*, t. 82, 1919, p. 788.

Houssay (B. A.). — Action de la surrénalectomie sur la glycémie des chiens dépancréatés. *C. R. Soc. de biol.*, t. 117, 1934.

Anselmino et Hoffmann. — Ueber einen Hypophysaren Regulationsmeccanismus in Kholehydratstoffweschel und seine storung Beim Diabètes mellitus. *Klin. Wosh.*, n° 29, 21 juill. 1934.

John. — Studies on anterior lobe of pituituery. *Amer. Journ. of physiol.*, t. 80, 1927, p. 100.

Romano. — Radiotherapia del Diabete. *Rassegna internazionale di clinica e terapia*, 15 oct. 1934, p. 934.

Fucci. — Tratamento radioterapico del Diabete mellito. *Archivio di radiologia*, mai-juin 1934.

Kogan (V.). — *Zeits. f. Klin. Med.*, 1926, t. 104, p. 457.

Livon. — Contribution à l'étude physiologique de l'hypophyse.

Labarre (J.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1927, t. 97, p. 1416.

— *Arch. int. pharm. de thérap.*, 1930, t. 38, p. 409.

— Diabète et insulinémie, p. 42 à 50.

Lawrence (R. D.). — *British Medical Journal*, mai 1925, 998, 30.

Marinesco. — De la destruction de la glande pituitaire chez le chat. *C. R. Soc. de biol.*, 4 juin 1892, p. 509.

Monaco et Rynberg (V.). — Richerche sulla funzione de la ipophysi cerebrale. *Revist. di neuropathologie*, 12 avril 1901.

Magenta (R.). — *C. R. Soc. de biol.*, 1923, t. 89, p. 1125.

Nitzesen. — *C. R. Soc. de biol.*, 1930, 103, 1359.

Olivier et Schafer. — Action physiologique des extraits pituitaires. *The Journ. of Phys.*, 1895, 28, p. 277.

Oppenheimer (A.). — *Klin. Wosh.*, 1930, 9, p. 2202.

Paulesco. — De l'hypophyse du cerveau. Vigot, édit., Paris, 1908.

Pirone. — Contributo espéciunt de la funzione del ipophysi. *Riforma Medica*, A, 19, p. 7 et 8, 1903.

Rathery et Bargeton. — *Bull. et mém. de la Soc. de méd. des Hôp. de Paris*, n° 12, séance 27 mars 1936, p. 540 à 545.

Rivoire (R.). — Index analytique et bibliographie d'endo. et d'im. Edit. du Dr F. Debat, 1936.

Sweet. — Les conséquences de l'hypophysectomie chez les chiens. *Ann. of surg.*, avril 1913, t. 58, n° 4.

Sendrail (M.). — *Bull. et mém. de la Soc. méd. de Paris*, 1929, t. 45, p. 1165.

Widal et Roger. — Glandes endocrines, n° 8.

Philibert (André). — La maladie de Cushing, *Clin. et lab.*, n° 11, 20 nov. 1936, p. 241-251.

X... — La maladie de Schuller-Christian. *Monde médical*, p. 29, 30, n° 875.

Chabanier et Lobo-Onell. — Sur la technique des injections d'insuline. *Presse médicale*, 18 avril 1934.

Bouquet (Henri). — Opothérapie et hormones pures. *Monde médical*, n° 885, 1er-15 juill. 1936.

Damand (M.). — Traitement de l'acidose et du coma diabétique. *Toulouse médical*, 15 juin 1936.

Rathery (F.). — Formes fondamentales du diabète. Les états diabétiques. Etude du coma diabétique et son traitement *Journ. méd. franç.*, août 1936.

Campos (C.-A.), Curutchet (J.-L.) et Lanari (A.). — Rôle du foie dans l'action diabétogène du lobe glandulaire de l'hypophyse du crapaud. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 6 avril 1933.

Houssay (B. A.), di Benetto (Mlle E.) et Mazzocco (P.). — Hypophyse et glycogène chez le crapaud. Soc. de Biol. de Buenos-Ayres, 6 avril 1933.

Houssay (B. A.) et Biasoti (A.). — Hypophyse du diabète pancréatique chez les chiens batraciens et reptiles. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 6 avril 1933.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.) et Mazzocco (P.). — Hypophyse thyroïde, action de l'extrait anté-hypophysaire sur l'iodémie des chiens thyroprives ou hypophysoprives. Séance du 6 mai 1933.

Houssay (B. A.). — L'asthénie des crapauds sans hypophyse. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 6 avril 1933.

Mazzocco (P.). — Métabolisme et action dynamique spécifique chez les chiens hypophysectomisés ou à tuberculisé alimentés ou à jeun. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 6 avril 1933.

Aubertin (E.) et Trinquier (E.). — De l'action hypoglycémiante de l'insuline administrée dans le système porte chez le chien. Soc. de biol. de Bordeaux, 11 janv. 1933.

Roussy (G.) et Mosinger (M.). — Sur l'action intravasculaire des produits hypophysaires. Soc. de biol. de Paris, 25 févr. 1933.

Houssay (B. A.) et Biasotti (A.). — La substance hypophysaire augmentant le diabète pancréatique. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 9 avril 1931.

Braïer (B.). — Echanges azotés et glycémie des chiens hypophysoprives à jeun. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 7 mai 1936.

Florentin et Weis. — Etude histo-physiologique de l'hypophyse chez l'anguille. Soc. de biol. de Nancy.

Collin (R.). — Sur l'origine histologique des hormones posthypophysaires. Soc. de biol. de Nancy.

Fredet et Jeanneney (G.). — Chirurgie chez les diabétiques. Congrès de chirurgie, Paris, 1936.

Houssay (B. A.) et Ginsti. — Hypophyse et région infundibulotubérienne chez le crapaud. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 5 juin 1930 et 8 juin 1930.

Zung (E.). — Extrait de lobe postérieur d'hypophyse. Soc. de biol. belge, 31 mai 1930.

Houssay (B. A.) et Biosotti (A.). — Hypophysectomie et diabète pancréatique chez le crapaud *bufo arenarum*. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 3 avril 1930.

Gavilla (I.) et Mittaleanu (G.). — Principes hypertenseur et ocytocique du lobe postérieur de l'hypophyse et glycémie. Soc. de biol. de Roumanïe, 8 mai 1930.

Collin (R.), Drouet (P.-L.), Watrin (J.) et Florentin (P.). — Action histo-physiologique de l'hypoglycémie sur la glande pituitaire. La neurophyse et le tuber cinereum. Soc. de biol. de Nancy, 6 juill. 1931.

Gerschman (Rebecca). — Calcium phosphore du plasma sanguin des chiens hypophysoprives. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 2 juill. 1931.

Houssay (B.-A.), Roger (M.) et Orias (O.). — Hémoglobine des chiens hypophysoprives. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 2 juill. 1931.

Gerschman (Rebecca). Elimination des phosphates et des phénols dans le jeûne absolu des chiens hypophysoprives. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 6 août 1931.

Calvet (J.). — Action du lobe antérieur d'hypophyse chez divers vertébrés. Soc. de biol., 1932.

Ré (P.-M.). — Amino-acidémie et glycémie des chiens hypophysoprives. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 5 nov. 1932.

Lesné (E.), Lièvre (J.-A.) et Boquien (Y.). — Accidents œdémateux provoqués par la prise nasale de poudre de lobe postérieur chez un enfant atteint de diabète insipide. Soc. de biol. de Paris, 9 juill. 1932.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.), Rietti (C. T.). — Action diabétogène de l'extrait antéhypophysaire. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 4 août 1932.

Kepinov (L.). — Rôle de l'hypophyse dans l'action hyperglycémiante du sang de chien diabétique. Soc. de biol., 12 mai 1934.

— Recherches sur les relations fonctionnelles entre le pancréas et l'hypophyse. Soc. de biol. de Paris, 30 juin 1934.

— Influence de l'hypophysectomie sur les troubles diabétiques chez les chiens dépancréatés. Soc. de biol., séance 7 juill. 1934.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.) et Rietti (C. T.). — Action de la substance diabétogène anté-hypophysaire dans diverses conditions physiologiques. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 2 nov. 1934.

— Propriétés diabétogènes de l'extrait hypophysaire chez diverses espèces et avec différents régimes. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 9 nov. 1934.

Houssay (B. A.), Biasotti (A.) et Rietti (C. T.). — Propriétés de la substance diabétogène anté-hypophysaire. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 9 nov. 1934.

Ballarin (B. V.) et Vincenzettò (C.). — A propos de la radiothérapie tubéro-hypophysaire du diabète sucré. *Rev. d'oro-neuro-ophtalmol.*, t. 11, n° 6, juin 1933.

Barison (F.). — Morbo di Dupuytren e diabete guariti con radioterapia della ipophysi. *Gior. di Psichiat. e di neuropath.*, 60, 45, 64, 1932.

Boschi (G.). — La mia cura del diabete mellito mediante la radiotherapia della regione ipofitaria. *Policlin.*, 37, 581-583, 21 avril 1930.

— Diabete mellito guarito colla radiotherapia profonda dell ipofisi, *Gazz. de Osp.*, 50, 744-748, juin 1929.

Cannavo (L.). — Insulino resistenza e irradiocioni rontgen della regione ipofizario, *Polich.*, 43, 1099-1106, 15 juin 1936.

Dobrin (M.) et Lucinion (H.). — Diabetes treated by radiation of hypophysis. *J. florida M. A.*, 21, 550-551, juin 1935.

Fucci (N.). — Contributo clinico sub valore della Rontgen therapia ipofisaria nel diabete mellito influenza delle irradiazioni subricanbio idrocarbonato e sub quadro ematologica. *Arch. de radiol.*, 9, 481-28, mai-juin 1933.

Langeron (L.). — Hypophyse, métabolisme des sucres et diabète Radiothérapie hypophysaire dans le diabète sucré. *Journ. de méd. de Lille*, avril 1936.

Lereboullet. — Diabète sucré guéri par la radiothérapie profonde de l'hypophyse. *Paris médical*, 20 juill. 1929, n° 29, p. 80.

Merle (E.). — Diabète grave insulino-résistant, réduction brusque et massive de l'insulino-résistance par l'irradiation de la région hypophysaire. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 51-55, 21 janv. 1935.

Romano (S.). — Considerazioni sulla Röntgenirradiazione della apofisi nella cura del diabeté mellito. *Rassegna internaaz. di clin. et téra.*, 14, 934-941, 15 oct. 1933.

Selle (W. A.), Westra (J. J.), Johnston (J. B.). — Effect of irradiation of hypophysis on Experimental diabetes. *Proce. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 31, 941-951, mai 1934.

— Attempts to reduce symptoms of Experimental diabetes by irradiation of hypophysis. *Endocrin.*, 19, 97, 104, janv.-févr. 1935.

Di Benedeto (Mlle E.). — Inexistence d'une action hypoglycémiante du sang des chiens hypophysoprives. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 5 avril 1934.

Biasotti (A.). — Tolérance au glucose chez les chiens recevant des injections d'extraits anté-hypophysaires. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 5 avril 1934.

Houssay (B. A.) et Leloir (L.). — Action diabétogène anté-hypophysaire indépendante des surrénales. Soc. de biol. de Buenos-Ayres, 16 nov. 1935.

Pieri (J.) et Sarradon (P.). — Diabète grave insulino-résistant. Réaction natale de l'insulino-résistance par la radiothérapie hypophysaire. Soc. de biol. des Hôp. Paris, séance 22 nov. 1935.

Jonata (R.). — Behaviour of sensitivity towards insulin after rœntgen irradiation of temporal region. *Ann. di radiol. e fis. med.*, 9, 199-209, avril 1935.

Claude (H.) et Baudouin (A.). — Sur la glycosurie hypophysaire chez l'homme. *C. R. Soc. de biol.*, t. 72, 1912.

Duman (F.). — Le rôle de l'hypophyse dans la nutrition. Paris, 1914.

Labbé (M.) et Renault (P.). — Recherches sur l'action de l'extrait hypophysaire sur la glycémie. Soc. de biol., t. 97, 1927.

Orias (O.). — Influence of hypophysectomy on the pancreatic diabetes of Dogfish. *Biol. Bull.*, t. 63, 1932.

Jonata (R.). — Therapy of diabetes Mellitus with irradiation of temporal region. *Atheneo parnense*, 6, 242-248, août 1934.

— Modifications intolérances of carbohydrates and in diuresis after rœntgen irradiation of temporal region in diabetes mellitus. *Ann. di radiol. e fis. med.*, 8, 651-671, déc. 1934.

Hutton (J. H.). — Radiotnerapeutic treatment (applied to pituitary and suprarenal) of hypertension and diabetes. *Radiol.*, 24, 330-341, mars 1935.

Fabre. — L'apophyse (leçons).

Delaunay. — Glycémie et régulation. *Biologie médicale*, 1936.

Binet (Léon). — Hypophyse et diabète. *Presse médicale*, n° 99, 12 déc. 1934.

Adlersberg (D.) et Porges (C.). — Treatment of diabetes with endonasal inhalations of extract of posterior lobe of pituitary. *Wien. Klin. Woch.*, 41, 1467-1468, 18 oct. 1928.

Chabanier (H.) et Lobo Onell (C.). — Diabète et chirurgie.

Inrie (C. G.). — Action of extract of pituitary on blood sugar after pancreatectomy. *Journ. physiol.*, 67, 264-269, juin 1929.

Laemer. — Quelques idées nouvelles sur le diabète pancréatique du point de vue endocrinien. Soc. de thérapeut., séance 10 févr. 1932.

Puech (A.) et Rimbaud (P.). — La fonction gluco-régulatrice de l'insulo-pancréas. Physio-pathologie générale du diabète pancréatique. *Montpellier médical*, n° 3, 15 mars 1935.

Legiardi Laura (C.). — Pancreas theory of diabetes and relation between insulin and pituitary extract. *Riforma Med.*, 41, 582-584, 22 juin 1925.

Bensley (H.). — Pathologie of pancreas in diabete mellitus, Univer. Torento, *M. J.*, 8, 61, déc. 1930, 84, janv. 1931.

Anselmino (J. J.) et Hoffmann. — Die pankreatrope substanz ans dem hypophysenvorderlappen, uber die Darstellung und die eigenschaften der pankreatropen substanz. *Klin. Woch.*, 12, 1435-1436, 16 sept. 1936.

— Uber den nachweis des pankreatropen hormons des hypophysenvorderlappens im blut und harn unter normalen und harn unter normalen und krankraften bedingungen, *Klin. Woch.*, 15, 999-1001, 1er juill. 1936.

— Uber die Betelligung der hypohyse an der entstehung des menschlichen diabete mellitus Unteruchungen beim pan-

kreas diabetes sowle beim phloridzin und adrenalindiabetes des hundes. *Klin. Med.*, 129, 733-738, 1936.

Anselmino (K. J.) et Hoffmann. — Das fettstoffrwselhormon des hypophysenvorder lappens stoffrwechselwirkungen und regulationen des hormons. *Klin. Woch.*, 10, 2383-2386, 26 déc. 1931.

— Das fattstoffwechselhormon des hypophysen vorderlappens vachweis darsthellung ind eigenschaften des hormons, *Klin. Woch.*, 10, 2380-2383, 26 déc. 1931.

Delmas-Marsalet (P.). — Pathogénie du diabète sucré.

20.087. — Bordeaux, Imprimerie Centrale Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1937.